

Edition Tsunami

Le Manuel Du Généraliste

Médecine Interne

Tiré Des AKOS Traité

Assembled By Tsunami

من صنع إليكم معروفا فكافئوه

Assembled By

فإن لم تجدوا مما تكافئونه

Assembled By Tsunami

فادعوا له حتى تروا أنكم قد كافأتموه

Assembled By

Assembled By Tsunami

Copyright

AMYLOSES

G GRATEAU

Les amyloses forment un groupe de maladies qui se définissent par une accumulation dans l'espace extracellulaire d'une substance pathologique dont on sait maintenant qu'elle correspond à la voie finale commune du métabolisme anormal de certaines protéines.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Les amyloses forment un vaste groupe de maladies n'ayant en commun que la lésion élémentaire qui les définit : l'accumulation dans l'espace extracellulaire d'une substance pathologique aux propriétés tinctoriales spécifiques. Longtemps réduite à deux formes, primitive et secondaire, la classification des amyloses a été bouleversée par l'analyse biochimique qui a permis un démembrement de ses constituants et l'élaboration d'une classification biochimique. On sait maintenant que l'amylose est la voie finale commune du métabolisme anormal de nombreuses protéines qui n'ont en dehors de cette aberration aucun point commun structural ou fonctionnel. Cette classification doit être, au moins pour les formes les plus courantes, toujours à l'esprit du clinicien car c'est elle qui gouverne en grande partie la nature des signes cliniques rencontrés, l'enquête étiologique et le traitement qui doit être adapté à chaque variété (tableau I).

Le clinicien n'est confronté, à titre diagnostique, qu'à un sous-groupe de ces maladies : celles pour lesquelles les lésions d'amylose sont l'essentiel de la maladie et sont directement responsables des signes cliniques observés. Ces maladies ont le plus souvent une expression polysystémique et ce sont elles qui seront essentiellement évoquées dans ce texte.

QUAND ÉVOQUER UNE AMYLOSE ?

Il n'existe pas ou peu de signes cliniques spécifiques des amyloses. Le diagnostic est donc généralement évoqué en présence d'une association de signes, survenant dans un contexte clinique susceptible d'entraîner une amylose généralisée. À l'inverse quand ce contexte est présent, l'amylose doit être suspectée à titre systématique dès qu'un signe clinique compatible est présent. Ce contexte peut être celui d'une

Tableau I. – Nomenclature et classification actuelle des amyloses.		
Protéine Amyloïde	Précurseur	Amylose
AA	apoSAA	réactionnelle : infections, inflammations chroniques, tumeurs, maladie périodique, syndrome de Muckle et Wells
AL	chaîne légère d'Ig (κ, λ)	idiopathique (primitive), associée au myélome ou à la maladie de Waldenström
AH	chaîne lourde d'IgG (γ)	
ATTR	transthyréine mutée transthyréine normale	héréditaire sénile
AApoA1	apoA1	héréditaire
AGel	gelsoline	héréditaire
ND	chaîne α du fibrinogène	héréditaire
ND	lysozyme	héréditaire
Aβ2M	β2-microglobuline	associée à l'insuffisance rénale chronique terminale
ACys	cystatine C	hémorragie cérébrale héréditaire
Aβ	précurseur de la protéine β β PP	maladie d'Alzheimer trisomie 21 hémorragie cérébrale héréditaire
AScr	précurseur de la protéine scrapie	encéphalopathie spongiforme, scrapie Gerstmann-Straißler-Scheinker
ACal	procalcitonine	associée au cancer médullaire de la thyroïde
AANF	facteur atrial natriurétique	amylose auriculaire isolée
AIAPP	polypeptide amyloïde des îlots	îlots de Langerhans du diabète de type 2, insulinome

ND : non encore définie.

amylose immunoglobulinique ou amylose AL, d'une amylose de l'inflammation ou amylose AA, ou de la principale variété d'amylose héréditaire, l'amylose de la transthyréine ou ATTR (tableau II).

Deux signes cliniques sont très évocateurs d'amylose, bien que non pathognomoniques : le **purpura facial « en lunettes »** et la **macroglossie**.

D'autres sont assez évocateurs : le syndrome du canal carpien et la neuropathie végétative. L'association d'au moins deux de ces quatre signes est probablement beaucoup plus spécifique.

En fait, l'amylose est une affection polysystémique et peut donc quasiment toucher tous les organes.

Les signes rénaux sont les plus fréquents mais également les moins spécifiques. Ainsi la protéinurie est le principal mode de découverte des amyloses généralisées. L'atteinte rénale est progressive et le plus souvent évolue vers un syndrome néphrotique puis entraîne une insuffisance rénale.

Les principaux **signes cardiaques**, qui font toute la gravité de la maladie, sont les troubles du rythme et de la conduction ainsi que l'insuffisance cardiaque.

Tableau II. – Quand évoquer une amylose ?

Contexte clinique	Signes cliniques
Maladie inflammatoire chronique (amylose AA)	
Prolifération lymphoplasmocytaire (amylose AL)	Macroglossie Purpura ecchymotique « en lunette »
Histoire familiale d'amylose (amylose ATR)	Syndrome du canal carpien Neuropathie végétative et sensitive Atteinte rénale Atteinte cardiaque

D'autres signes sont plus rares, par exemple : embolie artérielle, angor. Les **signes digestifs** sont variés : œsophagiens (dysphagie) ; gastriques (vomissements) ; intestinaux (diarrhée, pseudo-obstruction ou occlusion, perforation) ; des hémorragies digestives sont également possibles. L'hépatosplénomégalie est fréquente. En revanche une maladie hépatique grave avec hypertension portale, ascite, ictère, rupture du foie, est rare comme l'est l'hyposplénisme. L'atteinte du nerf périphérique est avant tout une neuropathie sensitive alors que les signes moteurs sont plus tardifs ; la neuropathie végétative : troubles fonctionnels digestifs, impuissance sexuelle, hypotension orthostatique, troubles de la sudation et mictionnels, est assez caractéristique. Outre le purpura « en lunettes », l'amylose peut donner de nombreux **signes cutanés** : macules, papules et nodules voire bulles, lésions sclérodermiformes et unguéales. Les signes respiratoires sont probablement sous-estimés.

Les différents types de lésions bronchique, médiastinale ou parenchymateuse, peuvent se révéler par une toux, une dyspnée ou une hémoptysie.

Plusieurs segments de l'œil et de ses annexes peuvent être atteints et se manifester par les signes fonctionnels oculaires correspondants.

Les **signes rhumatologiques** sont assez rares : arthropathie déformante des épaules, des genoux, des lésions osseuses lytiques favorisant des fractures sont possibles. Une hématurie peut être un signe d'amylose vésicale.

COMMENT L’AFFIRMER ?

Une fois le diagnostic clinique d'amylose évoqué, il faut s'efforcer d'en faire le diagnostic histologique. S'il est parfois possible de le suspecter dès les colorations usuelles, les techniques spécifiques sont toujours indispensables pour l'affirmer. La plus spécifique est la coloration par le rouge Congo : en lumière polarisée, la substance amyloïde colorée par le rouge Congo apparaît vert-jaune (dichroïsme).

La thioflavine T, en fluorescence, marque l'amylose avec une excellente sensibilité, elle est donc utile en cas de dépôts de faible taille, mais manque de spécificité. Les colorations métachromatiques au violet de méthyl et au cristal violet sont moins utilisées. L'examen en microscopie électronique n'est pas utilisé en diagnostic de

routine. En revanche l'examen immunohisto-chimique est nécessaire pour le diagnostic de variété (cf infra).

Le geste diagnostique le moins invasif possible doit toujours être proposé en première intention. Quand l'organe atteint est facilement accessible à une biopsie, c'est le cas essentiellement des lésions cutanées, la preuve du diagnostic est rapidement apportée. Dans les autres situations, la stratégie diagnostique repose sur la présence fréquente de dépôts d'amylose silencieux dans des tissus facilement accessibles. Ces tissus sont le tube digestif, la graisse sous-cutanée et les glandes salivaires ; les techniques employées sont respectivement : la biopsie rectale, l'aspiration de la graisse sous-cutanée abdominale et la biopsie de glandes salivaires accessoires labiales.

La **biopsie rectale** reste actuellement la technique la plus courante. La biopsie a lieu au cours d'une rectoscopie et doit comporter de la sous-muqueuse, beaucoup plus riche en vaisseaux que les tuniques muqueuse et musculaire muqueuse. De nombreuses études ont confirmé l'intérêt de cette technique pour le diagnostic des amyloses généralisées, AA, AL et ATTR. Il est probable que la biopsie digestive haute obtenue par gastroduodénoscopie pourrait donner des informations semblables à celles de la biopsie rectale.

L'**aspiration de graisse sous-cutanée abdominale (AGA)** a été introduite récemment. La technique est simple et consiste à ponctionner et aspirer à l'aide d'une aiguille montée sur une seringue la graisse sous-cutanée de l'abdomen dans la région sous-ombilicale. La ponction doit ramener du tissu entourant les lobules graisseux, car c'est là que siègent les dépôts amyloïdes. Cette technique a des performances diagnostiques proches de celle de la biopsie rectale pour les amyloses AA et AL. Mais la ponction-aspiration est une technique cytologique qui peut soulever des difficultés d'interprétation dues surtout à la possibilité de résultats faussement positifs et nécessite la collaboration d'un anatomopathologiste entraîné.

La **biopsie orale** connaît un renouveau sous la forme de la biopsie de glandes salivaires accessoires (GSA) qui remplace très avantageusement l'ancienne biopsie gingivale, douloureuse et peu sensible. La biopsie de GSA est une technique simple ne nécessitant pas de suture (ou est faite avec une suture minime).

Il n'existe pas d'étude comparant de façon rigoureuse ces trois techniques entre elles. En

pratique, elles peuvent être considérées comme équivalentes et cumulées si besoin chez un même malade, car elles sont peu agressives.

En revanche, lorsque ces trois techniques de première intention ne font pas la preuve de l'amylose, un prélèvement direct de l'organe atteint doit être proposé. La biopsie rénale reste souvent faite, car les signes rénaux sont les plus fréquents, et elle est très performante. La biopsie hépatique est un examen très discuté, car des complications hémorragiques mortelles ont été décrites et elle doit être évitée. La biopsie de nerf périphérique est un geste douloureux et de sensibilité variable, car les dépôts d'amylose dans le nerf sont très éparés. La biopsie endomyocardique est un examen exceptionnellement réalisé, à réserver aux formes cardiaques pures.

ENQUÊTE ÉTIOLOGIQUE DEVANT UNE AMYLOSE

Le diagnostic d'amylose ne doit pas se limiter à l'affirmation de la présence de substance amyloïde dans les fragments biopsiques. Il doit comporter la détermination de la nature de la protéine amyloïde, car de ce diagnostic de variété dépend en fin de compte le traitement à proposer au malade. Conformément à la classification biochimique exposée dans le tableau I, trois grandes variétés d'amylose généralisée peuvent être rencontrées et doivent donc être systématiquement évoquées : l'amylose AL, l'amylose AA et l'amylose ATTR qui comprend la principale forme d'amylose héréditaire et l'amylose systémique sénile.

Le diagnostic de variété repose sur trois éléments :

- le contexte clinique ;
- l'existence de signes cliniques pathognomoniques ou très évocateurs d'une variété donnée ;
- l'examen immunohisto-chimique des dépôts.

Amylose AL

■ Quelques signes spécifiques de cette variété : macroglossie, purpura ecchymotique « en lunettes », déficit en facteur de la coagulation sanguine (facteur IX et X) ; l'atteinte des organes suivants, évocatrice bien que non pathognomonique : os et articulation, poumon, voies aériennes supérieures, vessie.

■ L'existence d'une prolifération lymphoplasmocytaire le plus souvent un myélome, qui est souvent déjà connue.

■ La présence d'une immunoglobuline ou de chaînes légères monoclonales dans le sang ou l'urine qui a une grande valeur, même en l'absence de prolifération plasmocytaire caractérisée.

Amylose AA

L'élément le plus important est l'existence d'une maladie susceptible d'entraîner cette complication. Habituellement, c'est une maladie inflammatoire ou infectieuse évoluant depuis plusieurs années. Plus rarement, c'est un cancer, et sa découverte est souvent simultanée à celle de l'amylose. Exceptionnellement, l'amylose AA apparaît primitive.

● Amyloses héréditaires

Elles sont probablement méconnues. Pourtant une histoire familiale doit être recherchée de principe chez tout malade atteint d'amylose, surtout lorsqu'il existe une neuropathie périphérique, mais également une atteinte rénale, cardiaque, cutanée et oculaire. Il existe des formes de diagnostic difficile. Le diagnostic de neuropathie n'a pas toujours été fait dans la famille et un diagnostic neurologique erroné a été retenu. Le caractère héréditaire peut même être inapparent et de nombreux cas d'amylose héréditaire sont sporadiques.

- ✓ Amylose AL
Macroglossie.
Purpura ecchymotique.
Déficit en facteur de la coagulation sanguine.
Atteintes : os, poumons, vessie.
Prolifération plasmocytaire.
Ig ou chaînes légères monoclonales dans le sang et les urines.
- ✓ Amylose AA
Maladie inflammatoire.
Cancer.
- ✓ Amyloses héréditaires
Histoire familiale
Neuropathie périphérique.
Atteinte rénale, cardiaque, cutanée, oculaire.

● Amylose systémique sénile

Elle était considérée encore récemment comme une entité purement histologique. Elle est maintenant reconnue comme une cause d'insuffisance cardiaque chez des sujets âgés de plus de 65 ans. Son diagnostic est exceptionnellement fait car il nécessite une biopsie endomyocardique, les dépôts amyloïdes étant dans cette forme limités au cœur.

Il existe toutefois des situations où le contexte clinique et les éléments décrits ci-dessus ne permettent pas d'orienter vers un diagnostic de variété. La caractérisation des dépôts amyloïdes par l'immunohistochimie prend là toute sa valeur. Mais elle devrait être réalisée dans tous les cas même lorsque le diagnostic de variété est déjà suggéré avec une forte probabilité par la clinique. L'immunohistochimie permet d'étudier la fixation sur les dépôts amyloïdes d'anticorps dirigés contre la plupart des protéines amyloïdes connues. Pour la caractérisation des amyloses généralisées, il est nécessaire d'étudier les anticorps antiprotéine AA et antichaînes légères d'immunoglobuline κ et λ qui reconnaissent la majorité des dépôts amyloïdes formés de protéine AA et de chaînes légères d'immunoglobuline. Une précaution pratique doit être signalée : l'examen de la fixation des anticorps antichaînes légères d'immunoglobuline est beaucoup plus fiable et reproductible lorsque les prélèvements ont été immédiatement congelés. L'usage des anticorps anti-TTR doit être large, afin notamment de ne pas porter à tort le diagnostic d'amylose AL.

Tableau III. – Comment évaluer l'extension de l'amylose ?

Examen clinique	
Examens complémentaires systématiques Rein Cœur Tube digestif Foie Rate Hémostase Surrénale Examens complémentaires à discuter Cœur TD Nerf Œil	Protéinurie, créatininémie, échographie Radio thoracique, électrocardiogramme, échographie cardiaque Électrophorèse des protides sériques Enzymes hépatiques, échographie Échographie, NFS TP, TCA Cortisol Holter, scintigraphie au pyrophosphate de technetium Manométrie, maldigestion, malabsorption Examen électrique Fond d'œil, lampe à fente

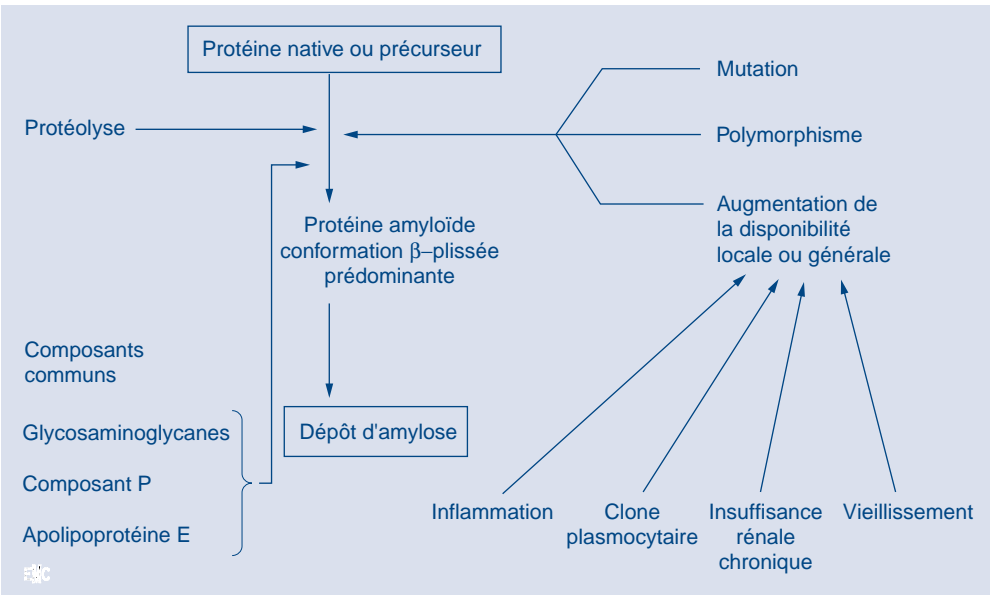
NFS : numération formule sanguine ; TP : taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activateur ; TD : tube digestif.

Parallèlement à l'enquête étiologique, il convient d'évaluer l'extension de l'amylose (tableau III).

PRINCIPES DU TRAITEMENT

Il repose sur la physiopathologie de la maladie (fig 1). Les traitements actuels visent à diminuer ou à supprimer la disponibilité en protéine amyloïde. Les principaux traitements agissent en diminuant la production du précurseur circulant. Dans l'amylose

AL, la chimiothérapie dirigée contre le clone plasmocytaire, même lorsqu'il semble peu évolutif, reste le traitement de première intention. L'association melphalan-prednisone est la plus utilisée, mais son efficacité est modeste. C'est pourquoi des traitements plus agressifs visant à éradiquer le clone ont été récemment proposés. Ces traitements consistent en une chimiothérapie plus lourde suivie d'autogreffe de moelle ou de cellule souche périphérique. Dans l'amylose AA, le traitement dépend de la maladie sous-jacente. Ainsi pour les maladies inflammatoires chroniques, le traitement est le contrôle strict de l'inflammation qui



1 Mécanismes généraux de l'amylose.
La formation des dépôts amyloïdes est multifactorielle. Certains éléments se rapportent à des variations quantitatives de la protéine amyloïde, essentiellement une augmentation de sa production, ou qualitatives, essentiellement héréditaires : polymorphismes ou mutations. Tous ces facteurs tendent à modifier la conformation spatiale de la protéine vers une structure dite β -plissée. À ce titre, les amyloses qui sont définies sur le plan histologique comme des maladies de surcharge extracellulaire, sont aussi des maladies du repliement des protéines. Plusieurs molécules communes à la plupart des variétés d'amylose, appelées ici composants communs, et qui appartiennent à la matrice extracellulaire interviennent également. Ils interagissent avec la protéine amyloïde en favorisant les changements de conformation amylogènes et en la protégeant de la dégradation enzymatique.

nécessite parfois le recours à des médicaments immunosuppresseurs puissants comme le chlorambucil ou l'azathioprine. Les résultats les plus intéressants ont été obtenus dans l'arthrite chronique juvénile qui est la première cause d'amylose AA chez l'enfant, mais au prix d'une malignité secondaire importante.

Dans la principale forme d'amylose héréditaire : les amyloses de la transthyrétine, la protéine

pathologique est synthétisée par le foie et le traitement logique est la transplantation hépatique. L'expérience acquise avec ce traitement est encore trop faible pour que l'on puisse conclure à une réelle efficacité.

La colchicine doit être mentionnée à part car elle n'est utile que dans l'amylose AA de la fièvre méditerranéenne familiale et son mode d'action est inconnu.

Le traitement symptomatique a une place importante dans l'amylose, en particulier le traitement de l'insuffisance rénale terminale par la dialyse ou mieux par la transplantation.

Des traitements plus spécifiques devraient se développer dans les années à venir, ciblés sur les mécanismes intimes de la précipitation des fibrilles amyloïdes et leur interaction avec le tissu conjonctif environnant.

*Gilles Grateau : Praticien hospitalier,
service de médecine interne du Pr Loïc Capron, Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75181 Paris cedex 4, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : G Grateau. Amyloses.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0390, 1998, 4 p*

ANESTHÉSIE LOCORÉGIONALE

PJ ZETLAOUI

L'anesthésie locorégionale a beaucoup évolué grâce à l'apport de nouvelles molécules, de nouvelles indications d'anciennes substances comme la morphine, de matériel performant, comme les neurostimulateurs permettant de localiser les nerfs, enfin grâce à une meilleure formation des praticiens. Ses indications sont larges et s'étendent de plus en plus au traitement de la douleur postopératoire.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

L'anesthésie locorégionale a considérablement évolué. Cinq éléments ont soutenu et favorisé cette évolution. Une meilleure compréhension de l'anatomie fonctionnelle a permis de proposer une approche et des techniques simples et performantes. La pharmacologie a proposé de nouvelles molécules efficaces, sûres, et a trouvé de nouvelles indications pour la morphine et la clonidine. Les industriels ont mis à disposition du matériel performant, à usage unique, adapté à l'adulte et à l'enfant, ainsi que des neurostimulateurs permettant de localiser les nerfs. La recherche et l'enseignement ont progressé, permettant une meilleure formation des praticiens. Enfin, avec la prise de conscience de la possibilité de traiter la douleur périopératoire, l'anesthésie locorégionale a évolué vers l'analgésie locorégionale.

INDICATIONS

De nombreuses études suggèrent ou montrent que le contrôle efficace de la douleur périopératoire participerait à l'amélioration du pronostic des patients. L'anesthésie péridurale permet de minorer ou d'abolir les réactions postopératoires au stress^[2] ; elle autorise en chirurgie thoracique, une sortie plus précoce de l'unité de réanimation et réduit

Principales indications de l'anesthésie locorégionale :

- ✓ chirurgie des membres supérieurs ou inférieurs ;
- ✓ chirurgie de la région sous-ombilicale et/ou pelvienne ;
- ✓ chirurgie ophtalmologique ;
- ✓ chirurgie carotidienne ;
- ✓ obstétrique ;
- ✓ prise en charge de la douleur en période postopératoire.

l'incidence des complications thromboemboliques en chirurgie de la hanche. L'anesthésie ou l'analgésie locorégionale doit être proposée aux patients qui peuvent en bénéficier, même opérés sous anesthésie générale.

L'anesthésie locorégionale peut être proposée aux patients devant être opérés d'une chirurgie des membres supérieurs ou inférieurs, de la région sous-ombilicale et/ou pelvienne. Les chirurgies sus-ombilicale, thoracique, cervicale et céphalique font rarement appel à l'anesthésie locorégionale. Elles peuvent cependant bénéficier d'une analgésie locorégionale.

En chirurgie ophtalmologique, en dehors des enfants et des interventions de longue durée, il n'existe pas de contre-indications à l'anesthésie locorégionale. Les patients très anxieux, claustrophobes ou qui présentent une toux incontrôlable, justifieront d'une anesthésie générale.

En chirurgie carotidienne, l'anesthésie péridurale ou du plexus cervical, offre une efficacité et des conditions opératoires favorables ; elle permet un suivi permanent de l'état neurologique lors du clampage carotidien, une détection précoce de l'ischémie cérébrale et une réduction des indications de shunt.

La chirurgie vasculaire des membres inférieurs est une excellente indication d'anesthésie péridurale. Ces patients sont souvent porteurs de pathologies cardiorespiratoires et l'anesthésie locorégionale réduit le risque opératoire. Certaines études montrent une amélioration du pronostic vasculaire de ces patients quand la revascularisation est réalisée sous anesthésie péridurale.

L'obstétrique nécessite de différencier l'analgésie du travail et l'anesthésie pour césarienne^[3]. Les enquêtes multicentriques montrent que l'anesthésie péridurale réduit la morbidité et mortalité maternelle de la césarienne, particulièrement en urgence. Il faut donc proposer aux parturientes une analgésie péridurale pour le travail et une anesthésie péridurale (ou en urgence, une rachianesthésie) pour la césarienne.

Chez l'enfant, l'analgésie locorégionale permet une prise en charge efficace de la douleur périopératoire, même si le plus souvent l'intervention chirurgicale est réalisée sous

anesthésie générale^[7]. Chez l'ancien prématuré que l'immaturité des centres respiratoires expose pendant de nombreux mois à des dépressions respiratoires retardées et prolongées, l'anesthésie locorégionale isolée constitue, chaque fois qu'elle est possible, la meilleure alternative.

CONTRE-INDICATIONS

Il existe peu de contre-indications à l'anesthésie locorégionale, et l'anesthésiste-réanimateur devra, en fonction de l'intervention chirurgicale prévue, choisir au cours de la consultation la meilleure stratégie d'anesthésie et d'analgésie pour le patient qui lui est confié. Le refus du patient, quelle qu'en soit la raison, est la première contre-indication. Ce refus doit être respecté dans la mesure du possible, mais dans certains cas, il est important de convaincre le patient opposant de l'intérêt de l'anesthésie locorégionale. Ainsi, l'allergie sévère, l'asthme ou l'insuffisance respiratoire chronique et certaines cardiopathies évoluées, doivent être opérés sous anesthésie locorégionale. L'insuffisance cardiaque décompensée, le rétrécissement aortique serré, la cardiomyopathie obstructive et les pathologies mitrales sévères ne sont pas de bonnes indications aux anesthésies médullaires. Ils sont en revanche des indications pour les blocs plexiques ou tronculaires.

Les anesthésies périmédullaires sont peu indiquées en présence d'un état de choc, de troubles acquis ou congénitaux de l'hémostase et de la coagulation, de déformations thoraciques importantes ou d'antécédents de chirurgie rachidienne. L'existence d'une pathologie neurologique est considérée par certains comme une contre-indication à l'anesthésie locorégionale. Peu de données justifient cette attitude, si ce n'est la crainte de majorer un déficit déjà existant. S'il est vrai que des scléroses en plaques ont connu des poussées sévères après anesthésie locorégionale, de pareilles poussées, ou même des épisodes inauguraux, ont été rapportés après anesthésie générale.

ADAPTATION DES TRAITEMENTS

Comme la chirurgie, l'anesthésie locorégionale nécessite l'adaptation des traitements (anticoagulant et antiagrégant plaquettaire). Les antivitamines K (AVK) doivent être remplacées par une héparine à bas poids moléculaire (HBPM) le plus souvent. L'aspirine sera interrompue 5 jours avant l'intervention et la ticlopidine au moins 8 jours avant. Ils pourront être remplacés par le flurbiprofène (Cébutid® : 100 mg/j) ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) de courte durée d'action possédant une activité antiagrégante.

Les bêtabloqueurs et les inhibiteurs calciques seront maintenus, leur posologie est parfois adaptée chez le coronarien. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) altèrent les capacités d'adaptation à l'hypovolémie et réduisent l'efficacité de certains vasoconstricteurs. Certains recommandent de ne pas les administrer 24 heures avant l'intervention. Les autres traitements n'interfèrent pas avec l'anesthésie locorégionale.

Adaptation des traitements avant l'anesthésie locorégionale :

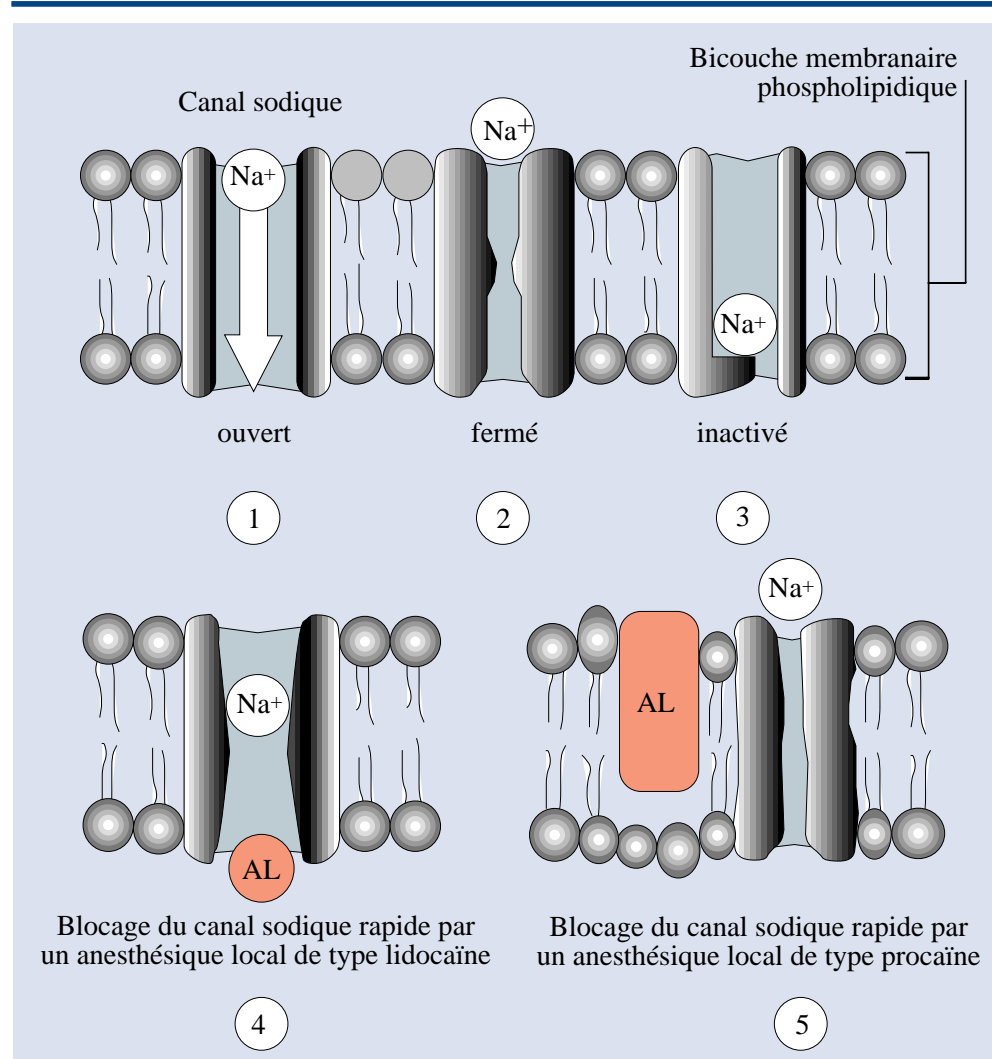
- ✓ arrêt de l'aspirine 5 jours avant ;
- ✓ remplacement des AVK par une HBPM ;
- ✓ arrêt des IEC 24 heures avant ;
- ✓ arrêt du Ticlid® 8 jours avant.

AGENTS DE L'ANESTHÉSIE LOCORÉGIONALE

● Anesthésiques locaux

Un anesthésique local est une substance capable de bloquer de façon transitoire et réversible la conduction nerveuse, en empêchant la dépolarisation membranaire cellulaire^[6]. Si de nombreuses substances sont douées de l'effet stabilisant de membrane responsable de l'action anesthésique locale, on ne retrouve en clinique que deux familles d'anesthésiques locaux, les dérivés de la procaine (aminoesters) et les dérivés de la lidocaïne (aminoamides).

La lidocaïne est l'anesthésique local de référence. Elle empêche la conduction nerveuse en bloquant les canaux sodiques rapides des membranes cellulaires. L'anesthésique local franchit la membrane cellulaire, et bloque par la face cytoplasmique les mouvements transmembranaires du sodium. Deux mécanismes différents sont impliqués dans ce bloc des canaux sodiques. Tous les anesthésiques locaux sont responsables d'un bloc dit tonique. Quelques-uns sont aussi responsables d'un bloc dit phasique, ainsi l'intensité du bloc augmente avec la fréquence de la stimulation. Ce bloc phasique explique les effets antiarythmiques de la lidocaïne. D'autres anesthésiques locaux, comme la procaine ne bloquent pas le canal sodique mais pénètrent dans la membrane. Ils modifient ainsi la conformation du canal sodique rapide dont ils altèrent le fonctionnement (fig 1). Enfin, l'action des anesthésiques locaux sur les canaux calciques et potassiques permet d'expliquer leurs effets sur la contractilité et les arythmies cardiaques.



1 Mécanisme d'action des anesthésiques locaux sur le canal sodique membranaire. Le canal sodique au repos est ouvert : position 1. Après passage d'un influx nerveux, le canal sodique se ferme : position 2. Il passe par la suite dans un état d'inactivation, en l'absence de toute stimulation : position 3. Les anesthésiques locaux comme la lidocaïne pénètrent dans le canal sodique et le bloquent par sa face interne, empêchant les mouvements ioniques, bloquant la conduction de l'influx nerveux : position 4. Les anesthésiques locaux comme la procaine pénètrent dans la membrane et bloquent le canal sodique en le déformant : position 5.

Le choix des anesthésiques locaux disponibles s'est récemment élargi avec la ropivacaïne, développée pour son absence de cardiotoxicité, et la mépivacaïne, qui viennent s'ajouter à la lidocaïne et à la bupivacaïne (tableau I). Les allergies aux anesthésiques locaux de la famille de la lidocaïne sont exceptionnelles, alors que des allergies vraies étaient connues pour les anesthésiques locaux de la famille de la procaine qui ne sont presque plus utilisés.

● Morphiniques

L'existence de récepteurs morphiniques aux niveaux médullaire et périphérique est clairement établie. La morphine est efficace par voie périurale ou intrathécale. Son action retardée (pic entre 6 à 12 heures) s'exerce à l'étage supraspinal nécessitant une migration céphalorachidienne assurée par la cinétique du liquide céphalorachidien (LCR). En obstétrique, des doses de 100 µg ont fait la preuve de leur efficacité pour l'analgésie de la césarienne. Les doses supérieures (200 à 400 µg) améliorent et prolongent l'analgésie mais exposent aux effets secondaires des morphiniques, particulièrement à la dépression

respiratoire. Pour ces doses, une observation en salle de surveillance postinterventionnelle pendant 24 heures est impérative.

Les morphiniques de synthèse, habituellement plus liposolubles que la morphine, développent une action plus médullaire. Leur latence d'action est plus brève et la durée de leur action est plus courte, ne dépassant pas 8 heures. Le sufentanil, 500 fois plus puissant que la morphine, est de plus en plus souvent utilisé par voie intrathécale en obstétrique, pour la première phase du travail, apportant une analgésie de bonne qualité, sans les effets moteur et hémodynamique des anesthésiques locaux.

En clinique humaine, les effets des morphiniques sur le nerf périphérique sont décevants à l'aune des espoirs qu'avait engendrés la mise en évidence de récepteurs morphiniques sur le nerf périphérique. Si certains ont montré une réelle amélioration de la qualité de l'analgésie, ils sont souvent responsables de nausées, de vomissements et de prurit qui en limitent l'utilisation.

Les morphiniques sont efficaces pour contrôler la douleur de fond ; ils sont peu efficaces pour contrôler les douleurs aiguës, comme celles liées à la kinésithérapie. Dans ce cas, les anesthésiques locaux

Tableau I. – Les différents anesthésiques locaux disponibles.

Dénomination internationale	Dénomination commerciale	Liaison	Délai d'action	Durée d'action (heures)	Puissance relative
Durée d'action courte et puissance faible					
Procaine Chloroprocaine	Procaine® -	ester ester	long court	1 à 1,5 0,5 à 1	0,5 1
Durée d'action et puissance intermédiaires					
Lidocaïne Mépipocaïne	Xylocaïne® Carbocaïne®	amide amide	court court	1 à 1,5 1,5 à 2	1 1 à 1,5
Durée d'action longue et puissance élevée					
Tétracaïne Bupivacaïne Étidocaïne Ropivacaïne	Pontocaïne® Marcaïne® Duranest® Naropeïne®	ester amide amide amide	long long long long	3 à 8 3 à 8 3 à 8 3 à 8	4 4 4 4

sont plus efficaces. L'association morphinique-anesthésiques locaux est synergique. À toutes doses, les morphiniques peuvent être responsables de nausées, de vomissements, d'un globe vésical et de prurit.

● Clonidine

La meilleure connaissance des voies de la douleur a mis en évidence la responsabilité de récepteurs alpha-2 dans les mécanismes de contrôle des afférences nociceptives. L'activité analgésique de la clonidine, agoniste alpha-2 central, semble se situer à deux niveaux, le nerf périphérique et le système nerveux central. Utilisée seule par voie périurale, elle procure une analgésie efficace à des doses proches de 6 à 8 µg/kg/j. Cependant, à ces doses, se manifeste une sédation évidente et une hypotension. À plus faible dose (1 à 2 µg/kg/j), elle renforce et prolonge l'efficacité des anesthésiques locaux, au prix d'une sédation minime, souvent utile en postopératoire et d'effets hémodynamiques modestes. Elle est actuellement très utilisée pour l'analgésie peropératoire et postopératoire dans les blocs plexiques et tronculaires. De plus, la clonidine se révèle plus efficace que les anesthésiques locaux ou les morphiniques pour contrôler les douleurs liées à l'utilisation prolongée d'un garrot de membre. La recherche vise à proposer des agonistes alpha-2 centraux dépourvus d'effet hypotenseur, comme la dexmédétomidine.

DIFFÉRENTES TECHNIQUES D'ANESTHÉSIE

● Anesthésies médullaires

Les anesthésies médullaires sont indiquées en chirurgie sous-ombilicale et des membres inférieurs. Elles comportent trois techniques :

- la rachianesthésie [4] ;
- l'anesthésie périurale [3] ;
- l'anesthésie caudale [3] (fig 2).

Elles réalisent un blocage médullaire des fibres sensibles (analgésie), motrices (bloc moteur) et sympathiques (vasodilatation). La différence de sensibilité des trois types de fibres est responsable d'un « bloc différentiel », l'intensité et la durée du bloc seront différentes sur les fibres motrices, sensibles et sympathiques (fig 3). Le bloc moteur est le moins étendu et le moins prolongé. Le bloc sensitif,

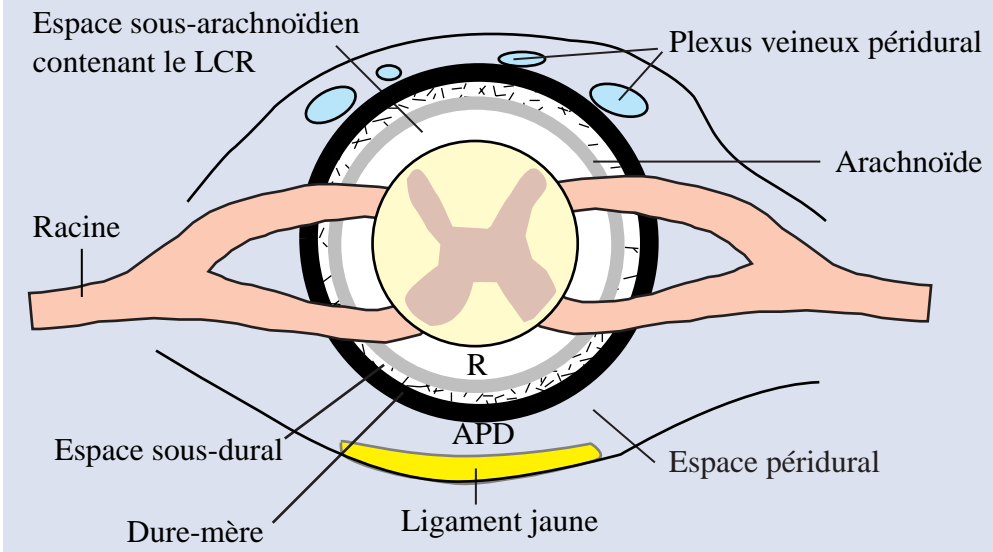
responsable de l'analgésie, est de durée intermédiaire. Le bloc sympathique, le plus prolongé et le plus difficile à apprécier, est responsable des effets hémodynamiques en provoquant une vasodilatation veineuse, capillaire et artérielle. En l'absence de compensation, cette sympatholyse est responsable d'une hypotension artérielle. Si l'extension du bloc sympathique est excessive, il existe un risque de sympatholyse cardiaque, avec syncope vagale.

La chute tensionnelle liée à la vasodilatation est habituellement compensée par une vasoconstriction réflexe des territoires non bloqués et une augmentation du débit cardiaque. Cette augmentation obligatoire du travail myocardique est parfois mal supportée chez le coronarien ou impossible chez l'insuffisant cardiaque sévère. Certaines pathologies (cardiomyopathie obstructive, hypertension artérielle non traitée...) ou certaines thérapeutiques (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, diurétiques...) altèrent les capacités d'adaptation et majorent le risque d'hypotension. L'utilisation de vasoconstricteurs

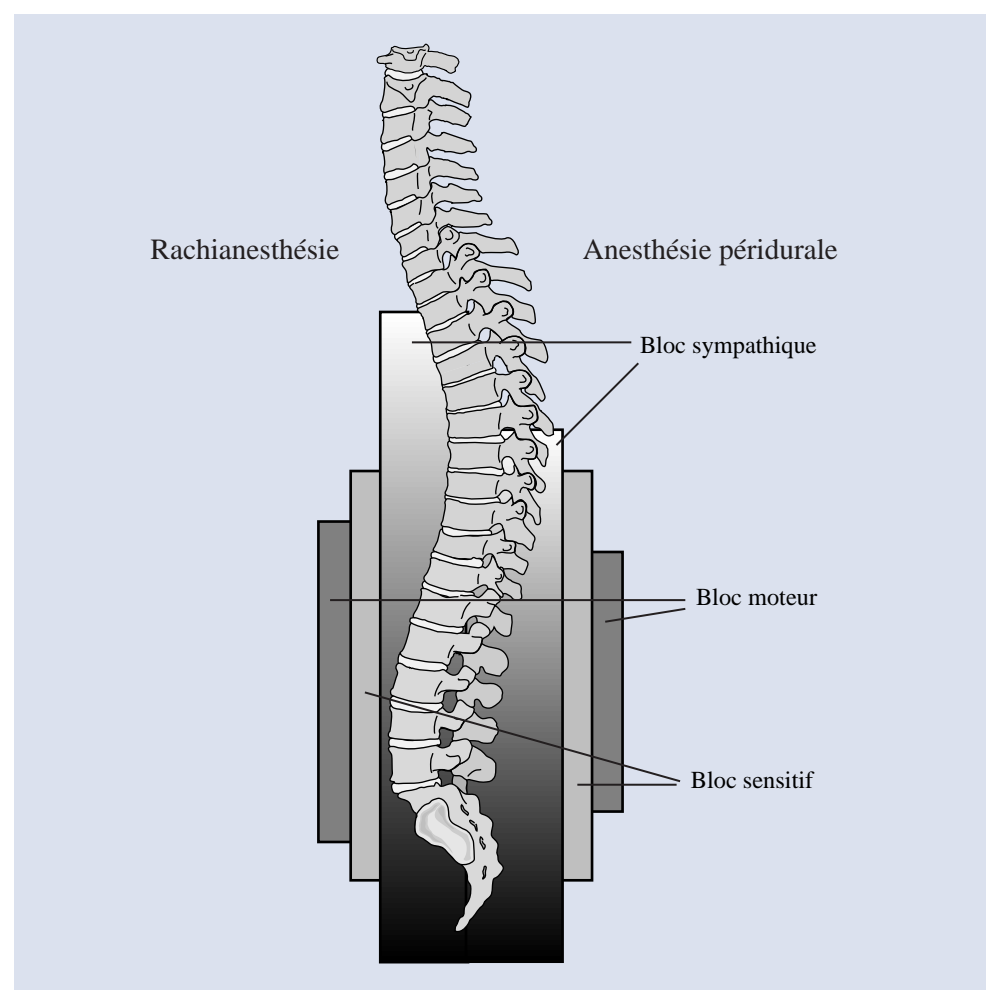
préférentiellement veineux (éphédrine) permet de limiter les effets hémodynamiques de la rachianesthésie.

Rachianesthésie

La rachianesthésie [4], réalisée par l'injection d'un anesthésique local dans l'espace sous-arachnoïdien au cours d'une ponction lombaire, est remarquable par la qualité de l'anesthésie offerte, sa rapidité et son taux de succès proche de 100 %. Pour ces raisons, elle reste très largement utilisée, particulièrement en urgence. Ses indications se sont élargies à la césarienne, avec des avantages supérieurs à l'anesthésie générale. L'espace sous-arachnoïdien étant une porte ouverte sur les centres supraspinaux, une substance peu liposoluble injectée à ce niveau y sera transportée par le LCR. En chirurgie cardiaque ou thoracique, une analgésie peropératoire et postopératoire efficace est possible grâce à l'administration intrathécale par voie lombaire de morphine ou de clonidine.



2 Anatomie de l'espace périurale : il est délimité en périphérie par le ligament jaune et les limites osseuses du canal rachidien, et au centre par la dure-mère. C'est dans cet espace que sera réalisée l'anesthésie périurale (APD). L'espace virtuel compris entre la dure-mère et l'arachnoïde est l'espace sous-dural. De façon exceptionnelle et toujours involontaire, l'anesthésique local peut être injecté à ce niveau. Il se produit alors un bloc sympathique très étendu, sans bloc moteur. L'espace délimité par l'arachnoïde est l'espace sous-arachnoïdien : il contient le liquide céphalo-rachidien (LCR). C'est à ce niveau que sera réalisée la rachianesthésie (R).



3 Bloc différentiel : l'extension, l'intensité et la durée du bloc induit par les anesthésiques locaux varient avec le type de fibre nerveuse. Plus le diamètre des fibres est fin, plus le bloc sera étendu, intense et prolongé, et inversement. Par ailleurs, la rachianesthésie (à gauche) est responsable, à niveau sensitif égal avec l'anesthésie péridurale (à droite), d'un bloc sympathique beaucoup plus étendu, et d'un bloc moteur plus étendu et plus intense. L'importance du bloc sympathique induit par la rachianesthésie est responsable des effets hémodynamiques plus marqués, en comparaison avec l'anesthésie péridurale.

Anesthésie péridurale ou épidurale

L'espace péridural est l'espace virtuel compris entre le ligament jaune et la dure-mère. Il est largement ouvert au niveau des trous de conjugaison. L'anesthésique local à ce niveau agit par deux mécanismes, un blocage médullaire, nécessitant de traverser la dure-mère, et un blocage des racines nerveuses au niveau des forams latéraux. L'anesthésie péridurale est possible à tous les étages du rachis, même cervical.

L'espace péridural est abordé au niveau d'un espace interépineux, le plus souvent lombaire ou thoracique bas. La ponction réalisée avec une aiguille de Tuohy recherche l'espace péridural juste après le franchissement du ligament jaune. Il est habituellement identifié par un changement brutal de résistance à l'extrémité de l'aiguille et par la pression négative qui y règne. Chez la femme enceinte, la taille de l'espace péridural est réduite en raison de l'engorgement du plexus veineux péridural, la pression y est plus positive, et le ligament jaune est moins résistant. Ces trois conditions expliquent que les brèches dures au cours de l'analgésie péridurale obstétricale sont plus fréquentes.

Fondamentalement, anesthésie péridurale et rachianesthésie sont équivalentes. Avec la rachianesthésie, l'installation est plus rapide et le

bloc moteur est de meilleure qualité. Cette excellente anesthésie est obtenue avec de faibles volumes d'anesthésique local, limitant les risques de leurs effets systémiques. Cependant, les effets tensionnels sont plus marqués avec la rachianesthésie et l'introduction d'un cathéter pour prolonger le bloc n'est actuellement plus recommandée, une dizaine de cas de syndrome de la queue de cheval ayant été rapportés. L'anesthésie péridurale nécessite des volumes d'anesthésiques locaux plus importants et une latence d'action plus longue. Cependant, l'extension et la qualité du bloc peuvent être adaptées en fonction des besoins, absence de bloc moteur pour le travail obstétrical jusqu'au bloc moteur complet en chirurgie orthopédique^[4]. La mise en place d'un cathéter dans l'espace péridural est facile, permettant de prolonger l'anesthésie ou l'analgésie pendant plusieurs heures ou plusieurs jours, en associant anesthésiques locaux et morphiniques.

Depuis quelques années, il est possible de combiner ces deux techniques. La « rachipéri-séquentielle »^[4] associe une rachianesthésie et une anesthésie péridurale ; l'analgésie est induite très rapidement par l'injection de morphinique ou d'un anesthésique local dans l'espace sous-arachnoïdien,

et elle est entretenue ou adaptée par voie péridurale. C'est l'analgésie obstétricale qui a le plus bénéficié de cette évolution.

Anesthésie caudale

Très utilisée en pédiatrie et en chirurgie génitopelvienne, elle correspond à une anesthésie péridurale basse, réalisée au niveau du hiatus sacrococcygien. L'extension limitée du blocage sympathique garantit la discrétion des effets hémodynamiques. Elle garde des indications analgésiques chez l'adulte en chirurgie anorectale.

● Anesthésies plexiques ou tronculaires

Blocs du membre supérieur

Toute la chirurgie du membre supérieur, programmée ou urgente, peut être réalisée sous anesthésie locorégionale^[10]. En fonction de l'intervention, il faudra choisir entre un bloc du plexus brachial ou des blocs tronculaires des différents nerfs. Pour la chirurgie de l'épaule (arthroscopie, prothèse totale ou réparation ligamentaire), un bloc plexique sus-claviculaire est suffisant, alors que pour la chirurgie de la main, un bloc plus distal des différents nerfs au niveau du coude ou du poignet est envisageable. Enfin, les blocs digitaux sont possibles pour des interventions très distales (panaris, plaies digitales). Un cathéter introduit dans la gaine du plexus brachial permet de réaliser des interventions de très longue durée (réimplantation de membre, de doigt), d'assurer une analgésie sur plusieurs jours, et d'améliorer la vascularisation dans les gelures. Des études récentes suggèrent que l'incidence des algoneurodystrophies serait réduite dans la fracture de Pouteau-Colles si l'anesthésie et l'analgésie étaient assurées par une technique locorégionale.

Les abords sus-claviculaires du plexus brachial exposent à certaines complications rares, mais qui doivent être retenues. Les risques de dépression ventilatoire par bloc du nerf phrénique et de pneumothorax limitent les indications de la technique chez l'insuffisant respiratoire.

Blocs du membre inférieur

Si le membre supérieur est innervé par un seul plexus nerveux, le membre inférieur est sous la dépendance de deux plexus, lombaire et sacré, ce qui nécessite de réaliser deux abords et deux ponctions pour le bloquer. Probablement pour cette raison, les blocs plexique ou tronculaire du membre inférieur sont moins populaires que ceux du membre supérieur. Cependant, ces blocs procurent une analgésie de qualité remarquable^[9].

■ Blocs du plexus lombaire

Le plexus lombaire est responsable de l'innervation sensitivomotrice de la région antérieure de la cuisse, d'une partie du genou et du bord médial de la jambe. Un bloc complet du plexus lombaire nécessite un abord postérieur à travers les muscles carrés des lombes et psoas. Cet abord est sous-employé, remplacé par un abord antérieur, au niveau du nerf fémoral dans le triangle de Scarpa, qui ne procure qu'un bloc analgésique.

Les indications du bloc du plexus lombaire sont nombreuses, concernant toute la chirurgie ou la traumatologie de la hanche, du fémur et du genou. L'efficacité des blocs du plexus lombaire dans les fractures du fémur est connue, mais des travaux

récents montrent également leur intérêt en chirurgie prothétique du genou et de la hanche. Les cathéters, mis en place avant l'incision et conservés pendant 48 à 72 heures, permettent d'entretenir une analgésie postopératoire et de faciliter la rééducation postopératoire. Des publications récentes suggèrent que cette analgésie postopératoire, en permettant une kinésithérapie immédiate, agressive et indolore, améliore la qualité fonctionnelle des prothèses totales de genou. Ainsi, même si le patient préfère une anesthésie générale, il doit bénéficier d'une analgésie locorégionale.

■ Blocs du nerf sciatique

Le bloc du nerf sciatique est le plus facile à réaliser de tous les blocs ; les complications sont exceptionnelles, pour ne pas dire inexistantes quand le bloc est réalisé dans les règles de l'art (aiguilles atraumatiques à biseau court, repérage par neurostimulation...). Si ses indications anesthésiques exclusives sont limitées à la chirurgie du pied et de la cheville, ses indications analgésiques sont très larges, particulièrement dans le cadre des chirurgies douloureuses du pied comme l'hallux valgus. De plus, lors des amputations de jambe, l'administration prolongée d'anesthésique local par un cathéter mis en place dans la gaine du nerf permettrait de réduire l'incidence des syndromes de membres fantômes.

● Autres techniques d'anesthésie locorégionale

La découverte de récepteurs morphiniques au niveau des terminaisons nerveuses libres de l'articulation a permis de proposer une nouvelle technique d'analgésie locorégionale lors des arthroscopies. L'injection de morphine à faible dose (1 mg) permet une analgésie de 16 à 20 heures. De nombreuses autres études ont confirmé la réalité de cette analgésie intra-articulaire, et d'autres molécules comme les anesthésiques locaux, les AINS et la clonidine ont fait preuve de leur efficacité. Les protocoles actuels associent un anesthésique local de longue durée d'action (bupivacaine) à 5 mg de morphine. L'analgésie ainsi obtenue (plus de 20 heures) est largement utilisée en chirurgie arthroscopique ambulatoire.

L'analgésie pleurale est réalisée par l'injection d'un anesthésique local entre les deux feuillets de la plèvre, à partir de laquelle l'anesthésique local diffuse vers les nerfs intercostaux pour réaliser un bloc intercostal étagé. Proposée pour l'analgésie des cholécystectomies et des néphrectomies, l'analgésie pleurale a trouvé sa place dans l'analgésie des fractures de côtes. Son efficacité immédiate spectaculaire est contrebalancée par un épuisement relativement rapide de ses effets (24 à 48 heures) qui en limite les indications.

En chirurgie ophtalmologique, l'anesthésie générale ne survit que des contre-indications à l'anesthésie locorégionale (chirurgie de très longue durée, jeune enfant, patient agité). L'injection d'un anesthésique local dans l'espace péribulbaire permet avec un taux de succès proche de 100 %, de réaliser la majorité des interventions courantes en ophtalmologie, et favorise la prise en charge ambulatoire.

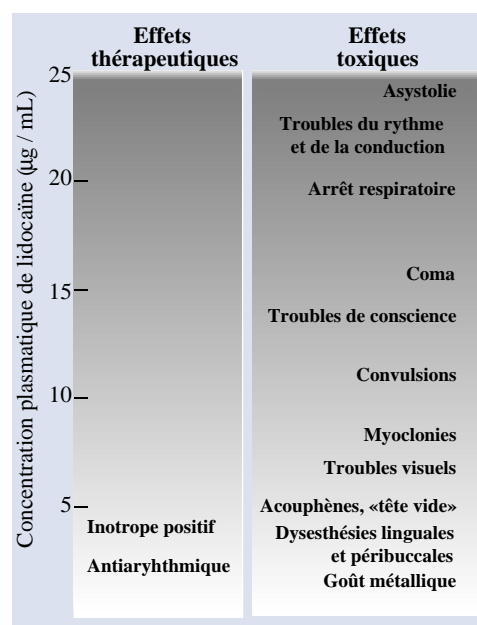
COMPLICATIONS

● Injection intravasculaire d'anesthésique local

C'est une complication rare, redoutée et systématiquement recherchée. Les anesthésiques locaux injectés par voie intraveineuse sont responsables d'une toxicité dose-dépendante. Avec la lidocaïne, les signes de toxicité mineure précèdent très largement les signes de toxicité cardiaque (fig 4). Avec la bupivacaine, les signes prodromiques avant la toxicité cardiaque sont parfois absents. L'injection fractionnée et lente du volume total d'anesthésique local, le contact verbal permanent avec le patient et la surveillance de l'électrocardioscope, sont conseillés au cours et dans les minutes suivant l'injection.

● Accidents hypoxémiques

En 1988, une étude rapportant environ 1 000 dossiers de plainte en justice impliquant l'anesthésie avait révélée que dans 1,5 % des cas, la technique anesthésique pouvait être responsable par elle-même de complications graves ou létales. L'analyse retrouvait toujours l'association d'une rachianesthésie, d'un bloc sensitif étendu, d'une sédation peropératoire et d'une hypoxie [1]. La seule publication de ces complications dramatiques liées à la rachianesthésie, technique considérée comme sûre, a profondément modifié la prise en charge des anesthésies locorégionales. **L'apport systématique d'oxygène et la surveillance continue de la**



4 Les effets systémiques et toxicité des anesthésiques locaux sont fonction des concentrations plasmatiques. Avec la lidocaïne, les taux plasmatiques responsables d'une toxicité cardiaque sont très élevés, et toujours précédés de signes annonciateurs, acouphènes, troubles visuels, etc. La relative sécurité de la lidocaïne n'existe pas pour la bupivacaine pour laquelle il n'existe que de faibles différences entre les concentrations plasmatiques responsables des signes d'alerte et celles responsables d'une toxicité cardiaque grave. La ropivacaine, dont l'activité anesthésique locale est équivalente à celle de la bupivacaine, a été développée pour sa toxicité cardiaque réduite.

saturation périphérique en oxygène, légalement obligatoires depuis le 5 décembre 1994, ont encore amélioré la sécurité de l'anesthésie locorégionale.

● Hypotension artérielle

La vasodilatation provoquée par le bloc sympathique n'est responsable d'une hypotension artérielle pathologique qu'en l'absence de prévention et de traitement. L'expansion volémique préventive est de rigueur lors des anesthésies médullaires, et le recours aux vasoconstricteurs veineux s'impose devant toute baisse de la pression artérielle de plus de 20 %. Le saignement peropératoire majore le risque d'hypotension artérielle.

● Globe vésical

Effet secondaire banal, lié au bloc du parasympathique sacré, sa fréquence augmente lors de la perfusion de volumes liquidiens importants et de l'injection périmédullaire de morphine. Il ne devient une complication que s'il est méconnu et non traité. Son incidence est probablement réduite par la clonidine. Un sondage vésical est souhaitable dans certaines circonstances.

● Traumatismes nerveux

Plusieurs mécanismes différents peuvent être responsables d'une complication neurologique au cours ou au décours d'une anesthésie locorégionale [5]. Le traumatisme direct d'un élément nerveux par l'aiguille est rare et n'entraîne que des troubles le plus souvent passagers, en revanche les lésions d'ischémie peuvent être sévères. Les exceptionnelles ischémies médullaires constatées en postopératoire, liées à un syndrome de l'artère spinale antérieure, sont de fréquences égales après anesthésie générale ou anesthésie locorégionale. L'hypotension artérielle prolongée semble en être le mécanisme commun. Les ischémies médullaires secondaires à un hématome périmédullaire favorisé par la ponction sont aussi exceptionnelles. Par ailleurs, des ischémies nerveuses responsables de déficits transitoires peuvent être secondaires à l'utilisation prolongée d'un garrot de membre. L'analyse sémiologique doit les différencier des atteintes directes d'un nerf par l'aiguille de ponction. En présence de tout déficit neurologique au décours d'une anesthésie locorégionale, il est urgent de pratiquer un électromyogramme effectué au cours de la première semaine. L'existence de signes de démyélinisation affirme que ce trouble préexistait à l'anesthésie qui n'a servi que de révélateur.

Des publications récentes font état de la toxicité directe des anesthésiques locaux sur le nerf. Les rares cas rapportés « d'irritation radiculaire transitoire » retrouvent toujours l'utilisation de concentrations élevées d'anesthésique local. L'utilisation de présentations diluées minimise l'incidence de ces rares troubles transitoires.

● Complications liées à la brèche durale

Toute ponction de la dure-mère comporte un risque de céphalées postponction durale. Les progrès dans la compréhension et le traitement de cette complication bien connue des neurologues, rhumatologues et radiologues, sont à mettre au crédit de l'anesthésie moderne.

Toute ponction durale est responsable d'une brèche par laquelle peut se pérenniser un écoulement de LCR. Cette fuite de LCR,

insuffisamment compensée, est à l'origine d'une symptomatologie neurologique parfois déroutante, dont la céphalée est la manifestation la plus fréquente. La réduction du coussin hydraulique protégeant les structures nerveuses intracrâniennes est rendue responsable de cette symptomatologie : la traction sur les vaisseaux méningés est reconnue comme la cause la plus probable de la céphalée, l'absence d'amortissement des mouvements de la tête sur certains nerfs (optique, ophtalmique, auditif) permet d'expliquer l'apparition d'exceptionnelles amauroses transitoires, de diplopie passagère, d'hypoacousie, de sensation vertigineuse. La céphalée est souvent caractéristique, dite posturale, inexistante ou à peine perceptible en décubitus ; elle augmente, pour devenir dans certains cas insupportable, en position assise ou debout. Elle est classiquement frontale, bitemporale ou occipitale, parfois pulsatile. Elle s'accompagne souvent de cervicalgies. Peuvent s'y associer des nausées et des vomissements.

L'incidence de cette céphalée postponction est mal appréciée, retrouvée dans 0,3 à 10 % des ponctions lombaires. Cette dispersion des résultats est expliquée par l'existence de facteurs favorisants ou aggravants. Pour résumer, une femme jeune ayant subi une ponction lombaire avec une aiguille de gros calibre après plusieurs tentatives de

ponction, aura statistiquement plus de risque de céphalées post-ponction qu'un homme âgé ayant bénéficié d'une rachianesthésie avec une aiguille très fine en une seule ponction. Dans certains cas, la céphalée peut ne devenir évidente que 12 à 36 heures après la ponction. Il faut savoir la rattacher à une ponction lombaire chez un patient qui a été opéré ou hospitalisé en hôpital de jour.

Les antalgiques banals, le repos au lit et l'hydratation sont le plus souvent suffisants. L'absence d'amélioration clinique franche en 48 heures justifie le recours à un traitement plus agressif, le *blood-patch*^[8]. Il consiste en l'injection de 15 à 30 mL du sang du patient (prélevé de façon extemporanée) dans l'espace péri-dural, pour colmater la brèche durale. Il est habituellement très efficace, la céphalée et les signes d'accompagnement se corrigeant en quelques minutes, parfois même au cours de l'injection. Dans moins de 5 % des cas, l'effet n'est que transitoire (1 à 2 jours), justifiant alors une deuxième injection.

Dans quelques cas, les céphalées larvées liées à la ponction lombaire peuvent persister pendant des semaines ou des mois. Les patients rapportent alors un fond de céphalées ou de douleurs permanentes à recrudescence matinale. Les répercussions thymiques de cette céphalée chronique ont conduit

à des prescriptions erronées et inefficaces d'antidépresseurs. Il est primordial chez les patients présentant une symptomatologie évocatrice de rechercher un antécédent de ponction lombaire (quel qu'en soit le motif, anesthésie, suspicion de méningite, chimiothérapie...), et le cas échéant de proposer au patient une consultation avec un anesthésiste. Des *blood-patch* ont été efficaces plus de 6 à 9 mois après la ponction lombaire. Dans un cas, un seul *blood-patch* a permis de guérir des acouphènes persistant plus de 1 an après une ponction lombaire pratiquée dans le bilan d'une sciatalgie. Des récurrences de céphalées ont exceptionnellement été décrites après des voyages en avion.

CONCLUSION

La prise en charge du traitement de la douleur plaide en faveur d'une utilisation plus fréquente de l'anesthésie-analgésie locorégionale. La meilleure formation des anesthésistes dans les techniques d'anesthésie locorégionale a été la première étape ; l'opposition de certains chirurgiens se dissipe devant la qualité de l'analgésie. Enfin, il ne reste plus à vaincre que la réticence de certains patients parfois inquiets de rester éveillés au cours de la chirurgie.

Paul-Joseph Zetlaoui : Praticien hospitalier,
département d'anesthésie-réanimation, hôpital Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : PJ Zetlaoui. Anesthésie locorégionale.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0610, 1998, 6 p

RÉFÉRENCES

[1] Caplan RA, Ward RJ, Posnez K, Cheney FW. *Anesthesiology* 1998 ; 62 : 5-11

[2] Cepeda MS, Carr D. Anesthésie locorégionale et réponse au stress (3^e éd). In : Gauthier-Lafaye P, Muller A eds. Anesthésie locorégionale et traitement de la douleur (3^e éd). Paris : Masson, 1996 : 53-66

[3] Eledjam JJ, Bruelle P, Viel E, de la Coussaye JE. Anesthésie et analgésie péri-durales. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-325-A-10, 1993 : 1-23

[4] Eledjam JJ, Viel E, de la Coussaye JE, Bassoul B. Rachianesthésie. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-324-A-10, 1993 : 1-18

[5] Hernot S, Samii K. Les différents types d'agression nerveuse au cours des anesthésies locorégionales. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997 ; 16 : 274-281

[6] Mazoit JX, Edouard A. Anesthésiques locaux (2^e éd). In : Samii K ed. Anesthésie-Réanimation Chirurgicale (2^e éd). Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1995 : 213-219

[7] Saint Maurice C. Indications et limites d'utilisation de l'anesthésie régionale chez l'enfant. In : Dalens B ed. Anesthésie locorégionale de la naissance à l'âge adulte. Paris : Pradel, 1993 : 129-133

[8] Souron V, Ecoffey C. Blood patch. In : Dartayet B ed. Communications Scientifiques. MAPAR. Paris : MAPAR, 1994 : 247-265

[9] Zetlaoui PJ. Anesthésie locorégionale du membre inférieur. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-323-A-10, 1994 : 1-7

[10] Zetlaoui PJ, Kuhlman G. Anesthésie locorégionale du membre supérieur. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-321-A-10, 1993 : 1-14

ANNONCER UN DIAGNOSTIC (MAUVAISE NOUVELLE, MALADIE CHRONIQUE, SUSPICION)

J.-L. ROUY

Informer le patient n'a pas toujours été évident déontologiquement. C'est devenu (les « droits du malade ») habituel et réglementaire. Cette tâche, qui incombe au médecin, irait de soi : si la notion même de diagnostic était toujours claire, si l'annonce d'une maladie grave n'impliquait pas aussi le médecin, si la notion de prévention individuelle était aussi simple qu'il y paraît, si la médecine prédictive ne créait pas des situations très délicates. Mais l'annonce d'un diagnostic demeure une fonction normale du médecin.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Communication ; Déontologie ; Prédictive (médecine) ; Relation (médecin-malade) ; Vérité ; Information du patient

INTRODUCTION

Au cours de l'exercice de la médecine, l'annonce d'un diagnostic ne devrait pas poser de problème particulier. Il paraît aller de soi que cette annonce est un moment nécessaire de la démarche médicale. En effet, comment proposer une attitude thérapeutique, avec les avantages (et inconvénients éventuels) que l'on en attend, sans se mettre d'accord sur la nature du problème pathologique en cause ? Les progrès des programmes informatiques permettent d'imaginer que l'on fournisse des symptômes à un ordinateur et qu'il annonce lui-même le diagnostic. Cette idée a un côté science-fiction qui empêche de la prendre complètement au sérieux, et ce malgré les performances des programmes informatiques. Il doit bien y avoir une raison à cela : ne serait-ce pas que la notion de diagnostic, avant même le fait de l'annoncer, est moins simple qu'il n'y paraît ?^[7]

De plus, comment être certain de l'état d'esprit d'un patient à qui l'on doit annoncer un diagnostic ? Dans les enquêtes d'opinions portant sur les relations médecin-malades, la quasi-totalité des personnes interrogées disent vouloir que le médecin leur fasse part, de façon précise, du diagnostic. En réalité :

- certaines personnes déclarent en effet vouloir tout savoir, mais peut-être la question leur a-t-elle été posée quand elles sont en bonne santé ? En sera-t-il de même quand elles iront moins bien ? ;
- d'autres disent aussi vouloir « savoir », mais précisent qu'elles ne souhaitent pas qu'on leur dise, par exemple, qu'il leur reste peu de temps à vivre ;
- d'autres encore, parfois découragées par le langage médical, souhaitent qu'on les informe en présence d'un tiers « pour être sûres de bien se rappeler ce qu'a dit le médecin » ;
- plus pragmatiques, certaines personnes veulent qu'on leur dise la vérité, « mais seulement à condition que cela soit utile à quelque chose ».

La pratique quotidienne n'est donc pas si simple, et il peut être parfois moins difficile d'annoncer certaines maladies répertoriées, que de dire à quelqu'un, ce qui est fréquent : « Les troubles dont vous souffrez ne sont pas faciles à identifier. Ils me paraissent bénins, mais je ne sais pas au juste de quoi il s'agit ».

ANNONCER LE DIAGNOSTIC : TÂCHE NORMALE DU MÉDECIN ?

Le fait, pour un médecin, d'annoncer un diagnostic à son patient est d'une grande banalité. Ceci peut faire oublier que si la démarche du médecin a une dimension technique, l'état d'esprit du patient est plutôt celui de quelqu'un qui,

occasionnellement, attendrait une sorte de verdict. En effet, d'une certaine façon, si le patient apporte des symptômes, c'est le médecin qui va « créer » la maladie en la nommant. Jusqu'à ce moment précis, ne sont en cause que des gênes variées, des douleurs, mais il n'y a pas encore, « officiellement », de maladie. Celle-ci ne sera identifiée, légitimée, authentifiée qu'au moment où le médecin va dire : « Vous souffrez de telle ou telle maladie ». Dès cet instant, non seulement le patient, mais aussi son entourage (et même la collectivité) savent de quoi il s'agit. Le patient connaît l'ennemi qu'il doit affronter, et il a acquis le statut de malade vis-à-vis du reste du monde. Dans ces conditions, annoncer un diagnostic n'est jamais banal et impose, au minimum, de faire attention à ce que l'on dit (ou ne dit pas).

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, le médecin n'a pas toujours été obligé, par la loi, de formuler un diagnostic à son patient. C'est d'ailleurs un des reproches les plus fréquemment adressés aux médecins : « Ils ne disent rien » ou : « Ils n'expliquent pas assez ». Il n'est pas impossible qu'une certaine attitude discrètement paternaliste du médecin ait la vie dure et qu'elle pourrait se résumer de la façon suivante : « Je sais ce que vous avez. C'est un peu compliqué à vous expliquer, mais vous devez me faire confiance. Vous n'avez plus qu'à suivre attentivement mes directives ». Cette façon de concevoir l'information (ou la non-information) du patient était même confortée par les codes de déontologie médicale successifs, jusqu'à la version de 1979 incluse. Jusqu'à cette version, seul l'article 42 (de 1979) abordait, négativement, la question de l'information du malade : « Pour des raisons légitimes... un malade peut être laissé dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic grave ». Mais il n'était pas précisé que, par ailleurs, le médecin avait un devoir d'information au sujet de la nature de la pathologie en cause. En revanche (article 37), le médecin devait veiller à la bonne compréhension de ses prescriptions.

L'évolution du Code de déontologie illustre assez bien les changements dans le rôle d'« informateur » du médecin. Dans la version de 1995, à l'article 35 : « Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. » Il est presque surprenant qu'il ait fallu attendre si longtemps pour préciser ce point. En fait, les tribunaux rappelaient déjà régulièrement que les médecins devaient obtenir le consentement de leur patient, consentement qui se devait d'être « éclairé ». D'une certaine façon, le rôle d'informateur du médecin allait donc déjà de soi. Il est possible que l'opinion publique, plus et mieux (?) informée par les médias, ait influencé le législateur. La notion de « droit des malades », notion relativement récente, est allée dans le même sens^[5].

Le droit à l'information du malade s'ajoute donc au devoir d'information du médecin. Que les malades le souhaitent ou pas, il est probable qu'ils vont recevoir de plus en plus d'informations, ne serait-ce que pour éviter au médecin d'être accusé de cacher des éléments de diagnostic et/ou de pronostic. Il n'est pas évident que les choses changent pour autant en profondeur : les patients qui

veulent savoir sauront, ceux qui ne le souhaitent pas douteront. De toute façon, les droits des uns et les devoirs des autres ne peuvent aboutir à une information rigide et stéréotypée du patient : là comme ailleurs en médecine, il y a beaucoup plus de cas particuliers que de règles générales.

Quand il s'agit de médecine préventive, ou, plus récemment, de médecine prédictive (cf. infra), l'annonce d'un diagnostic, ou d'une situation à risque, ou d'une évolution péjorative ultérieure, peut prendre à l'occasion une allure de tragédie antique, d'une sorte d'oracle. Les patients ne s'y trompent pas qui attribuent au médecin le rôle de celui qui peut dire la vie et la mort. Il ne faudrait pas que l'obligation d'informer déshumanise ces moments quelquefois difficiles de l'exercice médical. Dans le cas où une relation au long cours, particulièrement en médecine générale, se tisse entre un patient et son médecin, chacun sait parfois un peu mieux ce qu'il peut attendre de l'autre, et chacun juge un peu mieux ce que l'autre peut supporter.

Annoncer un diagnostic sous-entend que l'on sait précisément ce qu'est un diagnostic. Or, il est habituel que la notion de diagnostic dépasse largement le simple étiquetage nosologique, et ce pour plusieurs raisons.

- Un diagnostic « complet », c'est-à-dire vérifié par la biologie et/ou la radiologie et authentifié par l'anatomopathologie reste une éventualité relativement rare, en particulier dans l'exercice de la médecine générale. Braun^[3] estimait que pendant ses 36 années d'exercice, ses « résultats de consultations » ne comportaient que 10 % de diagnostics « complets ». Tout le reste rassemblait des symptômes, plus ou moins isolés ou nombreux, parfois regroupés en « tableaux de maladies ».

- Mettre un nom, le plus précis possible, sur une maladie est évidemment utile, ne serait-ce que pour se référer aux classifications existantes. Mais tout le monde sent bien qu'il n'est ni logique ni efficace de s'en tenir à un diagnostic qui serait « centré sur la maladie ». Par exemple, Monsieur A. et Madame B. peuvent être, tous deux, atteints de diabète avec des paramètres cliniques et biologiques identiques. Ils ont donc, tous les deux, la même étiquette dans la classification des maladies. Mais il y a toutes les chances pour que tout le reste soit différent. Tout le reste, c'est-à-dire le passé de chacun, son éducation, son profil psychologique, son niveau d'intelligence, son activité (ou inactivité) professionnelle, sa façon de voir la vie, ses croyances, ses peurs, sa relation avec la médecine et les médecins, ses problèmes familiaux, son entourage, etc. Or, à des degrés divers, tous ces éléments interviennent dans la détermination de ce problème de santé actuel que l'on appelle « diagnostic ». Comment ne pas en tenir compte dans la mesure où la maladie de Madame B. et celle de Monsieur A. risquent d'évoluer de façon très différente s'ils sont eux-mêmes très différents ? Il n'est pas exagéré de dire qu'il ne s'agit en fait pas de la même maladie. Il est donc indispensable d'inverser la démarche : il ne s'agit plus d'un diabète chez Monsieur A. ou Madame B., mais de Monsieur A., ou Madame B. atteints d'un diabète. De « centré sur la maladie », le diagnostic, comme l'a illustré Balint^[1] est maintenant centré sur le patient. Cette simple modification d'optique change tout, y compris dans l'annonce d'un diagnostic de maladie, annonce nécessairement personnalisée.

- Les paramètres de personnalité propres à chaque patient s'ajoutent donc au diagnostic « biomédical » classique pour le compléter. Cet « état des lieux » diagnostique provoque, même s'il s'en défend, des réactions variées chez le médecin. En principe, ce dernier ne devrait pas réagir de façon différente lors de l'apparition d'un diabète chez quelqu'un qu'il aime bien (ou trop) et chez quelqu'un qu'il n'aime pas beaucoup (ou pas du tout). En réalité, pourquoi le médecin serait-il la seule personne capable de maîtriser complètement son affectivité ? Heureusement, la pratique médicale permet de ne pas trop montrer ses sentiments, mais les inconscients du patient et du médecin communiquent en général assez bien... D'une certaine façon, chaque soignant devrait tenir compte de ses réactions personnelles au cours de chaque démarche diagnostique et au moment de faire part de ce diagnostic.

L'évolution des mentalités, traduite récemment par le Code de déontologie, amène le médecin à se sentir obligé d'informer son patient de façon plus précise qu'auparavant. Ceci ne fait jamais que traduire ce qui devrait se passer dans toute relation d'adulte à adulte, tout en laissant au médecin, s'il le juge nécessaire, la possibilité de ne pas dire, ou de ne pas tout dire.

ANNONCER UN DIAGNOSTIC VEUT DIRE QUE L'ON EST SÛR DE SOI

Tout d'abord, force est de constater que si sa consultation n'aboutit pas à un diagnostic, le médecin peut se sentir frustré. L'ensemble de sa formation a eu comme objectif de faire de lui un expert en diagnostic. Toute sa formation

théorique et pratique a été dans ce sens. On lui a répété, comme une sorte de refrain, qu'il n'avait « pas le droit de passer à côté de tel ou tel diagnostic ». La formation médicale continue des médecins a poursuivi dans ce sens. Bien évidemment, il y a du pertinent dans cette attitude : il va de soi qu'il faut s'efforcer de mettre une étiquette précise chaque fois que des décisions réfléchies et/ou rapides peuvent améliorer une situation, voire sauver une vie. Personne ne conteste cette façon de faire, bien qu'un diagnostic rigoureux ne soit applicable qu'à une partie des actes médicaux. Par ailleurs, la fameuse consigne : « ne pas passer à côté d'un diagnostic », si elle a une logique propre, contribue à faire naître une certaine culpabilité larvée chez les médecins. Ce sentiment de culpabilité risque d'entraîner des procédures de réassurance sans fin, à base d'examen répétés mais pas nécessairement justifiés.

Dans un autre ordre d'idées, trois questions au moins n'ont pas de réponse simple.

- Vouloir à tout prix aboutir à un diagnostic ne risque-t-il pas de proposer des diagnostics peu argumentés scientifiquement, approximatifs, discrètement fantaisistes, voire tout à fait fantaisistes ?

- L'élaboration d'un diagnostic est-elle identique en médecine spécialisée et en médecine générale ?

- Le fait d'annoncer un diagnostic, dans certains cas, ne va-t-il pas favoriser l'ancrage d'un patient autour d'un mot ou d'un concept qui ont peu de chance de résumer vraiment ses problèmes ? Et cet « ancrage » ne peut-il figer une situation plutôt que la laisser évoluer, éventuellement, de façon personnelle et constructive ?^[1]

● Des diagnostics « fantaisistes » ?

Faire et communiquer un diagnostic de varicelle ou de fracture de la clavicule n'est habituellement pas particulièrement difficile. À condition toutefois que les circonstances soient simples et les patients indemnes d'autres problèmes.

Mais si les diagnostics simples, cadrés, sans ambiguïté existent bien, ils sont plutôt moins fréquents que les situations diagnostiques floues, incomplètes, provisoires : toutes les descriptions de l'activité des médecins généralistes le montrent. Les motifs de consultations sont plus souvent des difficultés de digestion que des ulcères du bulbe. Plus souvent des troubles du sommeil que des psychoses. Plus souvent des éruptions qui ne ressemblent à rien que des éruptions qui ressemblent à quelque chose. Or, les patients attendent, plus ou moins clairement, qu'on leur dise « ce qu'ils ont ». Dans le même temps, les médecins, pour ne pas faillir à leur mission qui est de faire des diagnostics, n'aiment pas laisser des situations sans étiquettes. Les catalogues de diagnostics comportent donc des « dyspepsies », des « insomnies », des « dystonies neurovégétatives », des « spasmophilies », etc. Les anomalies biologiques et/ou anatomopathologiques que supposent ces étiquettes sont rarement univoques, quand elles existent. Quand il n'y a pas d'anomalie biologique observable, il est d'usage de parler d'un trouble « fonctionnel », ce qui, à défaut d'être rigoureusement documenté, n'est pas forcément faux. L'origine psychosomatique de certains troubles, éventuellement évoquée, n'est pas toujours communiquée au patient sous cette appellation. Encore moins les références possibles à l'hystérie.

Tous ces termes d'allure scientifique, ces expressions courantes, ne sont en fait pas tout à fait « fantaisistes », dans la mesure où ils tentent, parfois maladroitement, de cerner une réalité pathologique. Mais il faut bien admettre que la rigueur « scientifique » n'y trouve pas toujours son compte (pas plus que dans certains modes d'exercice ésotériques de la médecine). Certains parlent même parfois de « diagnostics de complaisance », comme s'il s'agissait, en réalité, de faire entrer « de force » des tableaux pathologiques incertains dans des tiroirs de diagnostics bien répertoriés et argumentés.

La plupart du temps, ces diagnostics approximatifs paraissent satisfaire tout le monde : les patients qui préfèrent voir nommer la cause de leur trouble, et les médecins qui font leur métier en mettant des noms sur les troubles. Mais il faut reconnaître que ces diagnostics un peu « vagues » sont, en réalité, peu satisfaisants pour l'un comme pour l'autre : les patients peuvent deviner que le nom donné à leur trouble n'est pas complètement explicite, les médecins savent bien qu'ils sont eux-mêmes insatisfaits dans cette situation.

● Le mode d'exercice influence-t-il l'élaboration d'un diagnostic ?

Le processus intellectuel qui permet au médecin d'aller de la plainte du malade à l'établissement d'un diagnostic est à peu près le même dans toutes les formes d'exercice de la médecine (il peut être différent dans les médecines dites « différentes »). Toutefois, spécialistes et généralistes n'ont pas exactement la même position vis-à-vis du diagnostic.

- Le médecin spécialiste a toujours la possibilité de dire : « Je ne nie pas votre problème. Mais il ne correspond à aucun des diagnostics possibles dans ma

spécialité. Il vous faut consulter un autre spécialiste ». Cette façon de faire n'empêche pas toujours le spécialiste de formuler, lui aussi, des diagnostics approximatifs, de circonstance.

– Le médecin de médecine générale n'est pas dans la même position : il peut se faire aider en demandant l'avis technique de tel ou tel spécialiste, mais, ensuite, il n'a plus de refuge. Il se sent le plus souvent obligé de dire, « techniquement », de quoi il s'agit, et se sent peu à l'aise quand, justement, il ne sait pas trop de quoi il s'agit. D'où le recours à des diagnostics dont la rigueur n'est pas toujours assurée.

● Faut-il parfois se taire ?

Une précision tout d'abord : il ne s'agit pas, ici, de taire un diagnostic péjoratif ou un pronostic défavorable, événements qui seront abordés plus loin. Il s'agit de se demander si le fait d'annoncer un diagnostic est nécessairement une action positive. Bien entendu, cette question ne se pose pas dans tous les cas : chaque fois qu'une action thérapeutique adaptée peut améliorer un pronostic, il faut formuler le diagnostic et le communiquer. Mais, dans de nombreuses circonstances, les choses ne sont pas si simples. Annoncer à un patient (par exemple) : « Vous avez une colopathie fonctionnelle » ou « une insomnie liée au stress », sont des éventualités fréquentes. Ce sont aussi des situations qui, bien que ne mettant pas habituellement la vie en danger, peuvent perturber longtemps et profondément l'existence de certains patients. Ces deux « situations diagnostiques » (parmi beaucoup d'autres), ont plusieurs points communs :

- il est souvent difficile de préciser le substratum anatomopathologique de ces pathologies ;
- les étiologies à l'origine de ces tableaux cliniques sont imprécises ;
- le poids engendré par ces pathologies est lourd, voire très lourd, pour le patient, la collectivité (et le médecin) ;
- « l'impression diagnostique » laisse penser que les symptômes de ces patients concernent certains organes et/ou fonctions, mais aussi l'ensemble de la personnalité du patient ;
- les thérapeutiques, souvent décevantes, essaient en général d'être aussi peu iatrogènes que possible.

Dans ces situations diagnostiques parfois peu claires, l'attitude à adopter au moment où il faut bien « annoncer un diagnostic » mérite réflexion :

- il est toujours possible de dire : « Vous avez une colopathie fonctionnelle (ou une spasmophilie, ou une dystonie neurovégétative etc.) » ;
- il est également possible de dire : « J'ai une idée relativement claire de ce que vous n'avez pas, mais je ne vois pas de façon précise ce qui vous rend malade » ;
- enfin, s'il est possible (théoriquement) de déclarer : « Vous n'avez rien », il s'agit d'une situation rare et d'une formulation discutable, dans la mesure où il peut s'agir alors d'un renvoi pur et simple.

Dans le premier cas, le « diagnostic », quand il s'agit d'une pathologie peu claire, peut ressembler à une entreprise de « colmatage », de « ravalement de façade » : le médecin ne perd pas la face, en donnant des noms d'allure scientifique aux événements. Il peut même se donner l'illusion, de cette façon, de rester maître du jeu. Il faut remarquer que c'est le fait de donner un nom à une pathologie qui risque de figer les choses, de permettre éventuellement au patient d'organiser le reste de son existence autour d'un mot, d'un concept. La nature du mot utilisé n'est pas en cause. Par exemple, il est possible de dire, à la place de « côlon irritable », « névrose organisée autour du côlon » : il n'est pas évident que cette façon de faire sera plus efficace. Dans un cas de figure un peu différent, le diagnostic peut être le résultat d'une sorte de consensus entre patient et médecin. Chacun des deux protagonistes sait que l'accord porte sur quelque chose de peu précis, mais chacun sait également que ce quelque chose justifie le fait que le patient a un motif d'aller consulter. Il s'agit d'une sorte de laisser-passer qui donne droit au patient « d'utiliser » le médecin en ayant une bonne raison de le faire. Ce consensus peut permettre, au cours de consultations éventuellement répétées, d'aborder toutes sortes de problèmes, en fonction des demandes du patient.

Dans le deuxième cas, le fait que le médecin déclare qu'il ne comprend pas tout n'est pas une absence de diagnostic. C'est un constat, qui a même pour lui une certaine honnêteté. Il faut reconnaître que certains patients peuvent mal supporter cette situation. Ils peuvent penser, soit que le médecin n'est pas capable de déterminer la nature de leur problème, soit, ce qui est pire, que le médecin ne les croit pas « vraiment » malades. En revanche, l'attitude du médecin qui consiste à déclarer qu'il ne comprend pas tout, laisse une porte de sortie au patient : celle de découvrir lui-même, en prenant le temps s'il le faut, quelle est la nature exacte de ses problèmes (Socrate, et sa maïeutique, n'aurait pas renié cette attitude). Malheureusement, seuls certains patients sont capables de cette démarche. Comme il n'est pas évident, au départ, de savoir qui en est capable, mieux vaut considérer que tous les patients peuvent comprendre seuls, en général, plus de

choses que l'on ne le pense. L'évolution personnelle d'un patient sera peut-être plus favorable s'il n'est pas obnubilé par un mot (colopathie, insomnie, éthylisme). Mais cette possibilité d'évolution nécessite également que le patient perçoive, chez son médecin, une capacité à ressentir, comme lui-même, certaines émotions^[2].

Le troisième cas (l'utilisation du « vous n'avez rien ») est abordé plus loin.

Si l'annonce d'un diagnostic peut aller de soi, mieux vaut réfléchir chaque fois que l'on est tenté de communiquer un diagnostic « de circonstance », les conséquences en étant difficiles à prévoir.

ANNONCER UNE MALADIE GRAVE

Annoncer une maladie grave est une circonstance difficile. Selon le mode d'exercice, cet événement survient plus ou moins souvent. En médecine générale, c'est plusieurs fois par an, sinon par mois.

Le fait de devoir annoncer une maladie grave a une dimension éthique : faut-il toujours dire tout, peut-on légitimement cacher « la vérité » ? Le Code de déontologie (article 35), après avoir précisé que le médecin doit en principe informer la personne qu'il soigne, ajoute : « Toutefois, dans l'intérêt du malade et pour des raisons légitimes que le praticien apprécie en conscience, un malade peut être tenu dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic graves, sauf dans les cas où l'affection dont il est atteint expose les tiers à un risque de contamination ». Ce texte a le mérite de préciser que seul « l'intérêt du malade » justifie le silence du médecin. Cependant, une difficulté demeure : il n'est pas toujours simple de déterminer de façon précise où se situe l'intérêt du malade. Il serait souhaitable que le médecin puisse mesurer, chez son patient, le désir de savoir ou de ne pas savoir. Même si c'est un peu plus réalisable dans le cas d'un malade connu de longue date, cette appréciation reste en partie aléatoire. Par exemple, le médecin peut estimer que son patient est trop fragile pour supporter une annonce péjorative, ce qui n'est peut-être pas vraiment le cas. Inversement, tel patient que l'on croit solide peut ne pas supporter l'annonce d'une maladie grave. Si l'on décide de ne rien dire, il risque de s'installer, entre malade et médecin, une relation où le « non-dit » va jouer un rôle éventuellement péjoratif. Par ailleurs, le médecin peut être poussé à se taire en pensant que le doute sera plus « confortable » pour tout le monde, y compris pour lui, médecin. Une fois la situation de « mensonge » installée, il n'est pas toujours facile de revenir en arrière.

En dehors de toute considération théorique, il faut reconnaître, dans la pratique quotidienne, que les patients qui veulent savoir savent (que l'on ait dit ou non), et que ceux qui ne veulent pas savoir ne savent pas (que l'on ait dit ou pas).

En fait, il est possible que la question posée par ce type de situation ne soit pas : « Faut-il dire la vérité ou pas ? », mais plutôt : « Comment partager cette vérité avec le patient ? ».

Trois remarques s'imposent :

- la notion de « gravité » n'est claire qu'en apparence ;
- dans toute situation grave, le médecin est directement et personnellement impliqué ;
- les conditions dans lesquelles s'effectue l'annonce d'une maladie grave ont une importance telle que décrire une situation qui serait exemplaire ne serait que fiction.

● La notion de gravité n'est claire qu'en apparence

La notion de « gravité » ne se réduit pas à un risque vital plus ou moins proche. Un diabète insulino-dépendant est une maladie sérieuse chez tout patient, mais c'est une pathologie grave chez un patient débile et/ou vivant dans de mauvaises conditions d'hygiène. Ceci étant, la question de savoir s'il faut ou non cacher un diagnostic défavorable peut se poser quand le pronostic vital est en cause, à plus ou moins long terme, et surtout si ce terme est proche. En revanche, même s'il s'agit d'une maladie « grave », il n'est guère envisageable de cacher, par exemple, un diagnostic de diabète insulino-dépendant ou un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde.

Par ailleurs, la perception du degré de gravité n'est pas obligatoirement la même chez le patient et chez le médecin. Une mère à qui l'on annonce que son enfant a de l'eczéma ou de l'asthme peut parfois penser, malgré l'avis émis par le médecin, qu'il s'agit de maladies « graves » (ce qui, occasionnellement, peut d'ailleurs être le cas).

La maladie « grave » la plus courante en occident reste le cancer, malgré les progrès importants dans ce domaine. Il se trouve que les médias accréditent largement l'idée que l'on guérit maintenant beaucoup de cancers. En même

temps, des procès de plus en plus nombreux accusent les médecins de rétention d'information. Le résultat est que l'annonce du diagnostic de cancer est devenue plus fréquente, même si elle est restée difficile. Sans doute parce qu'elles sont moins fréquentes, des pathologies aussi sévères que, par exemple, une mucoviscidose ou certaines dégénérescences neurologiques occupent moins le devant de la scène.

● **Dans toute situation grave, le médecin est personnellement impliqué**

Comme chaque fois qu'il est question de mort, même si ce n'est pas de façon imminente, le médecin est personnellement concerné. Pourtant, pendant les études de médecine, tout a été fait pour que son affectivité personnelle n'intervienne pas (ou le moins possible) dans son activité de médecin. L'accent a toujours été mis sur la dimension biotechnique de son métier, aux dépens de sa dimension affective et relationnelle. Plus ou moins explicitement, on lui a fait comprendre qu'il devait, pour des raisons de sécurité, se conduire en technicien « froid ». Mais rien ne peut empêcher un médecin de souffrir, fut-il chevronné, par exemple au moment de l'annonce d'un cancer chez un adolescent. Il en est de même dans d'autres événements dramatiques. Dans toutes ces circonstances, la notion de « distance thérapeutique », même si elle reste de rigueur, devient difficile à gérer.

En tout état de cause, si le médecin aimerait bien oublier qu'il peut éventuellement être lui-même gravement malade, il ne peut pas oublier que, comme tout un chacun, il est lui aussi mortel. Ces sentiments, communs chez toute personne, interviennent, qu'il le veuille ou non, chez le médecin qui annonce une mauvaise nouvelle.

● **Les conditions d'annonce d'une maladie grave ont de l'importance**

Contrairement à ce que l'on dit parfois, la médecine « de famille » n'a pas disparu. Il est donc resté courant de suivre une famille sur une ou plusieurs générations, dans un milieu connu du médecin généraliste. Dans ces conditions, la survenue d'une maladie grave, voire l'approche d'un décès sont des événements qui prennent place dans une trame relationnelle au long cours. Apprendre à un inconnu qu'il est atteint d'une maladie grave peut s'avérer difficile. Mais l'apprendre à quelqu'un que l'on soigne depuis vingt ans, dont on soigne les parents et les enfants, ne ressemble en rien à un acte anonyme. L'affectivité du médecin, son parcours de vie personnel, ses propres angoisses, les liens qui se sont créés avec une personne malade et sa famille, tous ces éléments vont intervenir quand il va annoncer la mauvaise nouvelle.

Dans la pratique, il n'est pas très fréquent que le médecin généraliste aboutisse, seul, à un diagnostic de cancer par exemple. Il peut le soupçonner, mais la certitude nécessite souvent des examens spécialisés. C'est donc le ou les spécialistes concernés qui vont « savoir » les premiers. Ils ont alors le choix, soit d'annoncer eux-mêmes le diagnostic (ou de le laisser comprendre), soit de laisser ce soin au médecin généraliste qui suit habituellement le patient (quand ce dernier a un généraliste).

S'il est possible de parler de « confort » dans ces circonstances, peut-être est-il moins inconfortable pour un patient de se faire annoncer une nouvelle péjorative par un médecin qu'il connaît bien. En effet, ce dernier est en principe le mieux placé :

- pour juger de la capacité de son patient à entendre « la vérité » ;
- pour savoir quand aborder cette vérité ;
- pour estimer à quelle « dose » donner cette vérité ;
- pour se faire aider dans sa tâche par les proches du patient ;
- pour gérer, simultanément, les réactions prévisibles d'un entourage qu'il connaît souvent bien.

Par la suite, une fois la mauvaise nouvelle transmise, le médecin de famille va encore aider son patient, pendant un temps plus ou moins long, à faire le travail d'acceptation de la réalité. Certains patients en ont la capacité, d'autres pas. Mais, dans ces circonstances, le généraliste qui connaît bien son patient demeure le personnage proche capable d'apporter une aide technique, psychologique, voire amicale.

ANNONCER UN RISQUE (PRÉVENTION)

Les grandes collectivités, nationales et/ou internationales, font régulièrement des états des lieux de la santé, dans différents domaines. Il s'agit de données

chiffrées, statistiques, à l'échelle de populations. Les responsables politiques en tirent généralement des indications qui leur permettent de lancer des campagnes de prévention. L'intérêt des études statistiques est de réduire l'imprédictibilité des problèmes de santé, en sachant que cette réduction ne concerne que des populations données, mais pas les individus pris isolément.

Au niveau de l'exercice quotidien de la médecine, ces données statistiques ont un certain intérêt. Mais l'annonce d'un risque, qui fait partie du travail normal du médecin, se situe dans un contexte différent : il s'agit d'une entreprise d'individu à individu, souvent au long cours, tenant compte de la personnalité du patient, émaillée d'échecs plus que de succès. C'est bien d'un diagnostic qu'il est question. Il pourrait, le plus souvent, se formuler de la façon suivante : « Vous n'êtes pas malade aujourd'hui. Mais votre mode de vie vous expose statistiquement à développer telle ou telle pathologie. Je suis en mesure de vous donner quelques conseils, mais c'est à vous de voir ce que vous pouvez faire ». En réalité, à l'échelon individuel, le fait de conseiller de moins boire d'alcool, de mieux manger, de ne pas fumer, de faire du sport, etc., représente une activité utile, sans plus. Il serait plus intéressant (et potentiellement plus efficace), de comprendre en profondeur ce qui fait qu'un tel boit trop, qu'une telle s'est laissée prendre trente kilogrammes, qu'ils fument tous les deux et n'ont aucune activité physique. Il s'agit alors d'un réel « diagnostic de situation préventive », qui peut mettre longtemps à s'élaborer, qui risque de rester incomplet, qui ne débouchera pas nécessairement sur des modifications efficaces de comportements, mais qui fait partie intégrante du travail médical quotidien.

Quand il fait de « l'information préventive » à ses patients, le médecin se doit de mesurer, autant que possible, l'impact de ses conseils d'hygiène de vie. Beaucoup de personnes savent bien qu'elles n'ont pas un mode de vie conforme aux injonctions des médecins ou des médias. Beaucoup en sont, à des degrés divers, culpabilisées. Si ces personnes sentent que leur médecin est prêt à les comprendre et à les aider, une prévention « réelle » va peut-être s'instaurer. Si elles reçoivent des messages tels que : « Si vous ne maigrissez pas (ou n'arrêtez pas de fumer etc) je ne m'occupe plus de vous », il est possible qu'un certain degré d'anxiété s'ajoute à la probable culpabilité.

Comme lors de l'annonce d'une maladie grave, le médecin se retrouve face à lui-même quand il s'occupe de prévention, du moins au niveau des comportements à risques. Un médecin qui fume est-il crédible et/ou efficace quand il interdit de fumer ? Celui qui n'a aucune activité physique peut-il conseiller le sport sans arrière-pensée ? Il est possible que des conseils dans de telles conditions soient malgré tout pertinents, si le médecin reconnaît qu'il est lui-même incapable d'appliquer telle ou telle règle d'hygiène, mais qu'il les trouve cependant utiles pour son patient.

MÉDECINE PRÉDICTIVE

Il s'agit d'un des derniers avatars de la médecine préventive. Selon toute vraisemblance, cette partie de l'exercice médical est appelée à se développer considérablement. La précision croissante des diagnostics génétiques pourra sans doute permettre, à la naissance (ou avant), d'avoir le calendrier prévisionnel des ennuis de santé, graves ou pas, qui vous attendent dans l'existence. À première vue, il s'agit là d'un grand progrès, mais qui pose nombre de questions éthiques. Certaines d'entre elles paraissent, pour l'instant, à peu près insolubles. Ces questions difficiles concernent toutes l'annonce d'un diagnostic à un patient.

Le terme de diagnostic lui-même, dans cette situation, invite à la réflexion, puisqu'il s'agit d'analyser les gènes d'un fœtus, d'un enfant ou d'un adulte indemnes de toute pathologie apparente, mais qui développeront, ou risqueront de développer des maladies graves dans les années ultérieures. De plus, d'habitude, le diagnostic concerne un individu donné, alors que dans ce cas, la constatation d'un gène défectueux concerne cet individu mais également sa descendance. Comme dans toute situation où la génétique est en cause, ce qui va être annoncé (ou caché) à un patient doit donc être particulièrement bien pesé.

Si les problèmes de santé prévisibles par une analyse génétique étaient à la fois certains de survenir et évitables par une attitude médicale préventive et/ou thérapeutique, il s'agirait bien d'un progrès. Dans ces conditions, l'annonce du diagnostic s'imposerait, qu'il s'agisse d'un fœtus, d'un enfant ou d'un adulte. Le fait que la pathologie en cause devrait se manifester de façon certaine mais qu'elle serait alors accessible au traitement imposerait une grande vigilance.

La découverte d'une anomalie génétique dont on est sûr qu'elle se traduira par une pathologie grave, mais contre laquelle il n'y a ni prévention ni traitement, pose quant à elle des questions d'ordre éthique. C'est le cas, par exemple, de la

maladie d'Huntington. Si l'on découvre, chez le frère ou la sœur d'un patient atteint de cette maladie, qu'il/ou elle est porteur(se) de l'anomalie génétique en cause, dans quelles conditions peut-on le leur annoncer ? En fait, la question se pose avant même d'avoir fait le test, et il n'est pas évident d'y répondre^[6].

Dans un autre cas de figure, les données génétiques concernent des risques de survenue d'une pathologie, mais pas de certitude. Certains parlent alors de « gènes de susceptibilité ». C'est le cas de certaines formes de cancers du sein. Les problèmes éthiques posés sont encore plus compliqués que dans le cas de la maladie de Huntington. En effet, la présence de l'anomalie génétique ne suffit pas à affirmer qu'un cancer se développera. En sens inverse, l'absence de cette même anomalie ne met pas à l'abri ces personnes des formes non héréditaires des cancers du sein. Comme le cancer du sein reste une pathologie fréquente, il est tentant, malgré tout, de proposer ces tests génétiques, au moins dans les familles « à risques ». Tentant, mais avec quelle efficacité, sachant que les méthodes de prévention du cancer du sein restent à mettre au point ?

Cette forme (récente) de l'exercice de la médecine illustre le fait qu'il ne suffit pas de faire des diagnostics : il faut également décider dans quels cas il est pertinent de les communiquer, décisions qui sont très difficiles à prendre et font intervenir de nombreux facteurs.

PEUT-ON ANNONCER : « VOUS N'AVEZ RIEN » ?

Cette expression, telle quelle, est rarement utilisée, bien qu'il s'agisse d'un diagnostic comme un autre. Il peut cependant arriver, dans de rares circonstances, que ce soit celle qui convienne. Par exemple, le développement de l'imagerie médicale, tout en améliorant les moyens diagnostiques et thérapeutiques, a généré des séries d'images dont la signification n'était pas toujours claire. Il s'est avéré que certaines images étaient évidemment pathologiques, d'autres l'étaient peut-être, et d'autres étaient seulement des images. L'expression « vous n'avez rien » peut convenir assez bien lors de la découverte de ces images sans signification, et suffire à rassurer les patients (mais il arrive que des comptes-rendus d'examens, même « normaux », laissent des traces de doutes chez certains patients).

Si la situation ci-dessus est rare, il est en revanche très fréquent que le patient entende : « Vous n'avez rien », même si ce n'est pas exactement ce qu'a dit le médecin. Quelle que soit la formule utilisée par le médecin, elle signifie que ses recherches n'ont pas mis en évidence de lésions ou autres anomalies

significatives. Le patient perçoit en général, dans ce cas, que le médecin est à la fois soulagé, perplexe sur l'origine des troubles ressentis, et qu'il est moins intéressé par cette pathologie puisque, justement, elle n'a pas de support « organique » décelable^[4].

Ces situations, fréquentes, concernent les pathologies dites « fonctionnelles ». Les difficultés, souvent majeures, pour le patient et pour le médecin, paraissent liées à deux sortes de fossés :

- d'une part, fossé entre le contenu des études hospitalières du médecin et le contenu de son activité quotidienne. Tout naturellement, sans que l'on s'en aperçoive, les pathologies fonctionnelles se trouvent reléguées au rang de problèmes mineurs, « moins intéressants » pour le médecin^[1] ;

- d'autre part, fossé entre le vécu de la situation par le patient d'un côté et par le médecin de l'autre : comment le patient qui digère mal depuis vingt ans ou a mal à la tête tous les dimanches pourrait-il comprendre pourquoi, d'une certaine façon, le médecin ne paraît pas s'émouvoir outre mesure ?

L'annonce d'un diagnostic, qui peut être compris comme : « Vous n'avez rien », est automatiquement à l'origine d'un malentendu. Le malade, qui est le mieux placé pour le savoir, « sait » qu'il ne va pas bien. Le médecin, qui a dit (ou laissé entendre) qu'il ne trouvait rien, sait également que son patient ne va pas bien. Ces conditions risquent de n'être pas favorables à une prise en charge thérapeutique efficace.

Il n'existe qu'une façon de sortir de cette impasse : le médecin peut faire comprendre, sereinement, à son patient que le fait qu'il n'aille pas bien alors que ses examens sont normaux est une situation tout à fait digne d'intérêt. Mais ceci est une autre histoire, dans la mesure où, en général, les médecins sont peu ou mal préparés à faire face à ces situations.

CONCLUSION

L'annonce d'une maladie, ou de l'absence de maladie, ou d'un risque de maladie engage personnellement le médecin. Cette démarche peut être simple ou compliquée, selon la nature des problèmes, mais aussi en fonction des personnalités du patient et du médecin. Le fait d'annoncer un diagnostic demeure une des tâches importantes que le médecin ne peut déléguer. Il est possible de se préparer à cette situation, en formation initiale et/ou continue, mais il ne peut exister de « recette » toute faite. Une relation médecin-malade de longue durée rend l'annonce d'un diagnostic, grave ou pas, à la fois plus facile et plus difficile.

J.-L. Rouy

Adresse e-mail: jlouprouy@aol.com

559, rue Pipe-Souris, 77350 Le Mée-sur-Seine, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : J.-L. Rouy. Annoncer un diagnostic. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Akos, 1-0037, 2003, 5 p

R É F É R E N C E S

[1] Balint M. Le médecin son malade et la maladie. Paris: Payot, 1972

[2] Bernachon P. *Bull Soc Méd des Gr Balint* 1972; 7

[3] Braun RN. Pratique, critique et enseignement de la médecine générale. Paris: Payot, 1979

[4] Bury J. Problématique de la prise en charge du patient fonctionnel. *Psychol Méd* 1977; 9: 2352-2358

[5] *Code de déontologie médicale* Janvier 2002

[6] Encyclopaedia Universalis. DVD. Version 7.

[7] Pouchain D, Attali C, de Butler J, Clément G, Gay B, Molina J et al. Médecine générale : concepts et pratiques. Paris: Masson, 1996; 165-168

ANTIBIOTHÉRAPIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET ALLAITANTE

VÉRONIQUE ISNARD, A BONGAIN, JY GILLET

La grossesse ne protège pas contre l'infection. Traiter une femme enceinte impose de tenir compte de deux patients : la mère et le fœtus. L'ensemble des antibiotiques traverse le placenta de sorte que l'embryon ou le fœtus sont exposés à d'éventuels effets indésirables. Les conséquences du passage transplacentaire des médicaments revêtent toutefois un aspect plus positif lorsqu'il s'agit d'administrer un traitement à la mère dans le but de traiter le fœtus.

© Elsevier, Paris.

MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA GROSSESSE

Toutes les étapes de la pharmacocinétique des antibiotiques peuvent être influencées par la grossesse. L'augmentation du volume sanguin (de 40 à 50 %) provoque un accroissement du volume de distribution et une diminution de la concentration des protéines plasmatiques [5].

L'augmentation du débit cardiaque, et du taux de filtration glomérulaire (50 %) entraîne une augmentation de la clairance des antibiotiques excrétés par voie rénale. A contrario, la clairance de la créatinine est souvent transitoirement diminuée au cours d'une pyélonéphrite aiguë ce qui devrait faire diminuer les doses d'antibiotiques à élimination rénale prépondérante.

L'imprégnation en progestérone induit un accroissement du métabolisme hépatique, une diminution de la mobilité intestinale, un retard à la vidange gastrique et l'absorption des antibiotiques donnés par voie orale se fait souvent de manière imprévisible. Le passage transplacentaire des antibiotiques, qui varie vraisemblablement selon le terme de la grossesse, détourne un pourcentage important de l'antibiotique du compartiment maternel vers le compartiment fœtal (tableau I).

Ce passage des antibiotiques dans le compartiment fœtal se fait sans intervention énergétique. Le placenta se comporte comme une membrane semi-perméable laissant passer les molécules de poids moléculaire assez faible selon une loi de diffusion où interviennent : surface placentaire, épaisseur du placenta, concentration de part et d'autre des membranes et caractéristiques physicochimiques du médicament. Si l'antibiotique se fixe plus facilement sur les protéines, sa concentration sera réduite chez le fœtus, par exemple l'érythromycine.

Ces notions demeurent toutefois très théoriques et nous ne possédons que peu de données sur les concentrations sériques et tissulaires des différents antibiotiques au cours de la grossesse.

Les rares études sur la pharmacocinétique des antibiotiques pendant la grossesse sont sujettes à des critiques car effectuées pendant le travail, avec un placenta sénescant, ou au cours de la grossesse à

Tableau I. – Perméabilité placentaire aux antibiotiques.

100 %	25-75 %	5-10 %
<i>Spiramycine</i>	<i>Bêtalactamines</i> <i>Aminosides</i> <i>Colistine</i> <i>Tétracyclines</i>	<i>Érythromycine</i> <i>Polymyxine</i> <i>Bacitracine</i>

l'occasion d'un prélèvement par ponction du cordon ombilical ; dans les deux situations, il est rare que l'on puisse obtenir plus d'une paire de valeurs (foetale et maternelle) et donc une cinétique du médicament. Quoi qu'il en soit, il semble que les taux sériques des antibiotiques soient inférieurs à ceux obtenus en dehors de la grossesse [5] et le corollaire est que les doses devraient être augmentées, ce qui paradoxalement est rarement le cas, par inquiétude vis-à-vis de la mère et de son fœtus.

Il importe de noter que les taux sériques obtenus sont la plupart du temps bien supérieurs aux concentrations minimales inhibitrices et peu de publications relatent des échecs dus à des doses d'antibiotiques insuffisantes.

DIFFÉRENTES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES ET INDICATIONS PENDANT LA GROSSESSE

Il est difficile de mettre en évidence la tératogénicité d'un médicament tant les facteurs qui interfèrent sont nombreux et rendent impossible la mise en évidence d'une relation de cause à effet (variations individuelles, effet-dose, moment de l'administration, effet possible de l'affection causale, fréquence des multimédications, études souvent rétrospectives, etc [3]. Les enquêtes françaises et anglo-saxonnes, ainsi que les études des centres de pharmacovigilance n'ont pas décrit de malformations chez le nouveau-né par prise d'antibiotiques en début de grossesse. Ces résultats contrastent avec les études expérimentales effectuées chez l'animal. Il ne semble pas que la prise d'antibiotiques, quels qu'ils soient, en début de grossesse, puisse justifier une interruption médicale de grossesse.

● Bêtalactamines

Risque tératogène et embryotoxicité

Les bêtalactamines ont fait la preuve de leur innocuité. Les pénicillines sont les antibiotiques les plus fréquemment prescrits. Elles traversent le placenta et donnent des taux élevés dans le cordon ombilical et le liquide amniotique. L'inconvénient majeur est le risque allergique. La littérature s'accorde à ne leur reconnaître que de rares effets secondaires sur le fœtus et ce médicament est considéré comme sans danger pendant la grossesse [4]. Les céphalosporines (première, deuxième et troisième générations) sont également considérées comme sans danger.

Indications des bêtalactamines

Les pénicillines sont utilisées aussi bien à visée thérapeutique que prophylactique.

■ Infection urinaire

L'infection urinaire peut être responsable d'accouchements prématurés et d'infections néonatales. L'infection urinaire peut revêtir trois aspects : la bactériurie asymptomatique, la cystite, la pyélonéphrite aiguë. L'amoxicilline est volontiers employée en première intention lors de la cystite (1,5 à 2 g /j) [1, 6]. En deuxième intention, on aura recours à l'association amoxicilline-acide clavulanique (1 comprimé à 500 mg 2 fois par jour) ou à une céphalosporine de première ou deuxième génération (1 comprimé à 500 mg 2 fois par jour). L'éventail des bactéries est identique à celui des femmes non enceintes.

On conseillera une antibiothérapie orale bien répartie sur le nyctémère durant 1 semaine, bien que l'on note l'absence de consensus concernant la durée optimale du traitement. La fréquence particulière de la bactériurie asymptomatique au cours de la grossesse et son risque ultérieur d'entraîner une pyélonéphrite amène à la traiter impérativement, pour certains par le traitement minute, qui serait aussi efficace qu'un traitement d'une semaine. Une rechute (même souche bactérienne) faisant évoquer une atteinte du haut appareil urinaire ou une réinfection (souche différente) conduiront à donner une antibiothérapie adaptée pendant 10 à 14 jours dans le premier cas et 1 semaine au moins dans le second [1].

La pyélonéphrite aiguë et ses complications (accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes, infection néonatale, choc septique) sera traitée d'emblée en traitement parentéral (en règle céphalosporine de troisième génération). Le relais per os, après apyrexie d'au moins 48 heures, sera prolongé pendant 2 semaines.

● **Listériose**

La listériose chez la femme enceinte se signale par une symptomatologie banale, pseudo-grippale le plus souvent. Plus évocateurs sont l'apparition d'une température précédant de peu l'accouchement ou l'existence d'un épisode fébrile en deux temps séparé par une apyrexie d'une dizaine de jours. Rappelons que le diagnostic de grippe chez la femme enceinte doit être réfuté jusqu'à preuve du contraire et que toute fièvre chez une femme enceinte doit conduire à pratiquer des hémocultures et un examen cytot bactériologique urinaire. Cette infection est une urgence thérapeutique. La gravité des complications contraste avec la simplicité du traitement, qui doit être commencé avant le résultat des hémocultures^[3, 61] : il repose sur une antibiothérapie par ampicilline (3 g/24 h en intramusculaire [IM] ou per os pour au moins 15 jours, voire plusieurs semaines, la bactérie pouvant persister longtemps dans la muqueuse de l'utérus).

● **Syphilis**

Le tréponème pâle ne traverse la barrière placentaire qu'après 16 semaines de grossesse. Le traitement avant le quatrième mois écarte toute atteinte fœtale. Le traitement pendant la grossesse ne diffère pas de celui de l'adulte et fait appel aux pénicillines retard. En cas de syphilis récente primo-secondaire, on pourra donner au premier trimestre 12 millions d'extencilline (1,2 million d'unités en IM profonde, 3 fois par semaine pendant 3 semaines, à renouveler au début du troisième trimestre). En cas d'allergie à la pénicilline, on utilise un macrolide. Mais l'érythromycine (2 g/j pendant 3 semaines) traverse insuffisamment le placenta et ne met pas l'enfant à l'abri d'une syphilis congénitale.

● **Endométrite**

Les germes en cause dans les endométrites et les abcès de paroi sont des germes d'origine vaginale. L'amoxicilline, l'association amoxicilline/acide clavulanique et les céphalosporines de première et de deuxième génération sont utilisées en première intention.

● **Aminosides**

La grossesse n'est pas une contre-indication absolue pour les aminosides, mais les risques potentiels d'ototoxicité et de néphrotoxicité ne doivent pas les faire prescrire en première intention. Ceci est démontré pour la streptomycine et la kanamycine, contre-indiquées au cours de la grossesse. On utilise donc la gentamicine (Gentalline®) ou l'amikacine (Amiklin®).

● **Tétracyclines**

Les tétracyclines traversent le placenta et se déposent au niveau des dents et des épiphyses des os longs. Il peut en résulter une hypoplasie ainsi qu'une coloration jaune ou brune des dents de lait, voire un retard de croissance. Les tétracyclines ne doivent donc pas être prescrites.

● **Macrolides**

Ils ne présentent pas de toxicité majeure, mais certains produits apparentés comme la lincomycine peuvent se trouver à concentration élevée au niveau hépatique.

Érythromycine

L'érythromycine n'a pas d'effet secondaire chez le fœtus mais sa tolérance est plus ou moins bonne. Elle entraîne des manifestations digestives (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées). L'érythromycine est fortement liée aux protéines et donc le passage transplacentaire est plus faible (5 à 10 %) que celui des bêtalactamines (40 % pour l'ampicilline). Elle est principalement utilisée dans le traitement des infections à *Chlamydia* et également des mastites puerpérales pour son efficacité sur le staphylocoque doré souvent en cause^[2].

Spiramycine et toxoplasmose

L'étude du passage transplacentaire de la spiramycine a montré que :

- chez la mère, les concentrations sériques sont relativement stables au cours de la grossesse mais semblent un peu plus élevées en fin de grossesse ;
- chez le fœtus, les concentrations sériques sont significativement plus basses que chez la mère, mais il apparaît que le passage transplacentaire est meilleur en fin de grossesse et en cas d'infestation fœtale confirmée. Il n'est pas prouvé que la spiramycine ait un effet thérapeutique sur un fœtus infecté. La spiramycine diffuse très peu dans le liquide céphalorachidien et ne prévient pas l'encéphalite toxoplasmique. L'avantage principal de la spiramycine réside dans son entière innocuité chez la femme enceinte et le fœtus. Elle n'a aucun effet tératogène et est bien supportée.

La toxoplasmose, maladie bénigne pour la mère, peut avoir des conséquences fœtales redoutables. En cas de séroconversion toxoplasmique, la conduite à tenir dépend du terme de la contamination.

Jusqu'à 6 semaines d'aménorrhée (SA), la patiente sera traitée par spiramycine (Rovamycine®), 9 millions UI/j jusqu'à la fin de la grossesse. Le risque de transmission est très faible mais ce traitement permettrait une réduction de la transmission materno-fœtale.

Entre 7 et 24 SA, le risque d'atteinte est faible et celle-ci est grave. Si l'atteinte fœtale n'est pas confirmée par *polymerase chain reaction* (PCR) sur le liquide amniotique, le traitement continu par spiramycine sera associé à une surveillance échographique. Une interruption médicale de grossesse est proposée si l'atteinte fœtale se confirme.

Au-delà de 24 SA, en cas d'atteinte fœtale, la patiente sera traitée par l'association pyriméthamine-sulfadiazine qui peut réduire l'atteinte clinique du fœtus, alors que la spiramycine n'a qu'un effet préventif.

● **Métronidazole**

Il traverse le placenta. L'antibiotique est retrouvé dans le sang du cordon et le liquide amniotique à des taux élevés. Les imidazolés interfèrent avec la synthèse de l'ADN et bien qu'il n'y ait pas eu de malformations décrites en cours de grossesse, ce médicament doit être évité au cours du premier trimestre^[4]. Il est essentiellement utilisé au cours de

la grossesse pour le traitement du *Trichomonas vaginalis* (Flagyl®, 1 ovule intravaginal/j pendant 7 à 10 jours).

● **Fluoroquinolones**

Les études sur l'animal ont montré que les quinolones se déposent au niveau des cartilages et entraînent des lésions dégénératives provoquant des arthropathies irréversibles^[2, 4]. Aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour mais elles demeurent contre-indiquées.

● **Sulfamides**

Leur effet tératogène, constant en expérimentation animale, n'a pas été prouvé chez l'homme. Ils sont contre-indiqués au premier trimestre. Dans la période néonatale, les sulfamides favorisent la diffusion de bilirubine dans les tissus et par conséquent l'ictère nucléaire. Ce mécanisme est particulièrement dangereux chez les prématurés dont les fonctions hépatiques et rénales encore immatures sont à l'origine d'une hypoalbuminémie et une hyperbilirubinémie. En règle générale, on renoncera aussi aux sulfamides en fin de grossesse et durant le travail.

Association sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim®)

Elle ne doit être employée qu'au deuxième trimestre. Son utilisation la plus fréquente est la pyélonéphrite aiguë, parfois l'infection urinaire au vu des résultats de l'antibiogramme.

Association sulfamide-pyriméthamine

La pyriméthamine, non tératogène, en association avec un sulfamide, habituellement la sulfadiazine, constitue le traitement habituel le plus efficace contre la toxoplasmose. Les deux agents sont des antagonistes de l'acide folique, et l'on associera volontiers de l'acide folinique (50 mg tous les 15 jours per os) afin de prévenir la thrombocytopénie et la leucopénie.

● **Nitrofuranes**

Ils sont largement prescrits comme traitement de première intention de la bactériurie asymptomatique ou de la cystite aiguë. Ils peuvent provoquer une anémie hémolytique chez une patiente porteuse d'un déficit en G6PD. De même, le nitrofurane (Furadantine®) peut causer des hémolyses et par conséquent une hyperbilirubinémie et une anémie chez les enfants atteints d'un déficit en G6PD.

● **Antituberculeux**

Les quatre antituberculeux les plus utilisés sont l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et le pyrazinamide. Les trois premiers traversent le placenta, la diffusion tissulaire du pyrazinamide est mal connue. L'expérience clinique est maintenant grande pour l'isoniazide, la rifampicine et l'éthambutol, qui constituent les antituberculeux de choix chez la femme enceinte. À noter que sur de grandes séries, le déroulement de la grossesse n'est pas affecté par l'existence d'une tuberculose pleuropulmonaire traitée.

● **Phénicolés**

Ils peuvent provoquer chez le fœtus une aplasie médullaire par accumulation de la drogue et par effet inhibiteur des synthèses protéiques dans les cellules immatures. En fin de grossesse,

Antibiotiques et grossesse en pratique

- ✓ **Peuvent être utilisés** : pénicillines, céphalosporines, macrolides, nitrofuranes.
- ✓ **Sont contre-indiqués** : cyclines, sulfamides (premier et troisième trimestre), triméthoprime (premier et troisième trimestre), phénicolés.
- ✓ **À éviter sauf indications précises et traitements brefs** : aminosides, fluoroquinolones, rifampicine, imidazolés (premier trimestre).

l'accumulation de chloramphénicol peut entraîner chez le prématuré un « syndrome gris » avec collapsus vasculaire dont l'issue peut être fatale par défaut d'excrétion et de conjugaison. Ils sont donc formellement contre-indiqués.

- franchir la barrière mammaire pour se retrouver à une concentration notable dans le lait ;
- être absorbé par le tube digestif du nourrisson. Il faut signaler que, du fait de son immaturité, la barrière intestinale du nourrisson est plus perméable au passage des antibiotiques que celle des adultes.

ANTIBIOTIQUES ET ALLAITEMENT

Le lait est un compartiment de diffusion comme un autre et la barrière mammaire ne diffère guère des autres barrières de l'organisme. Le passage de l'antibiotique dans le lait maternel se fait surtout par diffusion passive et dépend donc de ses propriétés physicochimiques d'une part et de sa concentration dans le compartiment plasmatique maternel d'autre part [5]. Sur le plan pratique, le problème de l'allaitement est particulier car :

- il est facultatif et peut à tout moment être stoppé en cas de nécessité d'utiliser un antibiotique dont l'innocuité n'est pas démontrée chez le nourrisson ;
 - les éventuelles conséquences néfastes sur le nourrisson sont presque toujours immédiatement visibles (diarrhée, vomissements).
- Ainsi, pour être dangereux, un antibiotique pris par la mère devra :
- être potentiellement toxique pour le nourrisson (beaucoup ne le sont pas) ;

DIFFÉRENTES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES ET TOXICITÉ PENDANT L'ALLAITEMENT

Les **bêtalactamines** (pénicillines et céphalosporines) passent peu dans le lait. Aucun incident clinique n'a été décrit.

Les **macrolides** sont sans danger pour le nourrisson. La Rovamycine® a une concentration élevée dans le lait de la mère : il doit en être tenu compte dans la décision de maintenir ou non un allaitement, cet antibiotique étant par ailleurs parfaitement toléré par le nouveau-né. Les bêtalactamines et macrolides sont toujours préférés en première intention même si pour les premiers, le risque d'allergies et d'induction de futures résistances bactériennes est classiquement mis en avant. Les cyclines passent dans le lait de façon modérée. Les taux sériques sont indétectables chez le nourrisson et le danger potentiel pour l'émail dentaire n'a jamais été démontré au cours de la lactation [5].

Les **aminosides** ont un passage lacté réduit. L'absorption digestive par l'enfant est nulle mais

l'effet sur l'établissement de la flore digestive n'a pas été étudié. Il y aurait un risque très faible d'otonephrotoxicité [6].

Compte tenu des risques articulaires, les pédiatres préfèrent encore éviter les **quinolones**.

Les **antituberculeux** : les passages sont très faibles ou nuls dans le lait. Les risques sont mal connus et il est conseillé d'éviter l'allaitement chez une mère tuberculeuse.

Les **sulfamides** sont déconseillés lorsque l'enfant nourri est un prématuré ou un nouveau-né en situation de détresse, ou s'il présente un ictère. L'association triméthoprime-sulfamide (Bactrim®) est classiquement contre-indiquée car présente les mêmes inconvénients.

Les **antiseptiques urinaires**, acide nalidixique (Négram®), nitrofurantoïne (Furadantine®) et nitroxoline (Nibiol®) sont considérés comme compatibles avec l'allaitement, le Nibiol® étant largement utilisé en pédiatrie, dès la période néonatale.

CONCLUSION

L'administration d'antibiotiques à la femme enceinte doit tenir compte des modifications physiologiques propres à la grossesse.

Le choix de l'antibiotique doit être guidé avant tout par la meilleure connaissance des effets secondaires sur la mère et son enfant.

Quand il est nécessaire de traiter une femme qui allaite, il conviendra de choisir des antibiotiques pour lesquels des données fiables existent.

Véronique Isnard : Praticien hospitalier.

André Bongain : Praticien hospitalier.

Jean-Yves Gillet : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service de gynécologie-obstétrique, reproduction et médecine fœtale, centre « Femme-Mère-Enfant », hôpital de l'Archet II, 151, route de Saint-Antoine-de-Ginestière, BP 3079, 06202 Nice cedex 03, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Véronique Isnard, A Bongain et JY Gillet. Antibiothérapie chez la femme enceinte et allaitante. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0190, 1998, 3 p

R É F É R E N C E S

[1] Delcroix M, Zone V, Cheront C, Adam MH, Duquesne G, Noel AM. L'infection urinaire de la femme enceinte. Entretiens de Bichat, Gynécologie. Paris : Expansion Scientifique Française, 1993 : 144-152

[2] Duff P. Antibiotic use in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992 ; 19 : 1-614

[3] Gillet JY, Sol JF, Dellamonica P. Antibiothérapie en obstétrique. Mises à jour en gynécologie et obstétrique. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Paris : Vigot, 1982 : 189-209

[4] Leng JJ. Médicaments et grossesse. *Gynecol* 1993 ; 1 : 144-161

[5] Rolland M, Tricoire J, Assouline C, Damase-Michel C. Médicaments et allaitement maternel. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Obstétrique, 5-111-A-10, 1995 : 1-10

[6] Tchobroutsky C, Oury JF. Prendre en charge et traiter une femme enceinte. Paris : Arnette Blackwell, 1995 : 1-463

ANTIBIOTIQUES ET REINS

H MOMMEJA-MARIN, F MARTINEZ

La toxicité rénale des antibiotiques est observée surtout avec les aminosides. Les traitements courts, le respect des doses ont réduit son risque.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

En cas d'insuffisance rénale, il faut adapter les doses de certains antibiotiques, pour éviter l'expression de leurs effets secondaires et ou le risque d'interaction médicamenteux.

NÉPHROTOXICITÉ DES ANTIBIOTIQUES

Elle est largement dominée par la toxicité rénale des aminoglycosides, qui reste une des premières causes d'insuffisance rénale aiguë iatrogène.

● Aminoglycosides

Généralités

Les aminoglycosides ont tous une néphrotoxicité directe par concentration dans le cortex rénal. Ils induisent des lésions de nécrose des cellules tubulaires proximales. Cette toxicité se manifeste essentiellement par la survenue 5 à 10 jours après le début du traitement, d'une insuffisance rénale organique, le plus souvent à diurèse conservée. Quand elle complique une insuffisance rénale préexistante, cette néphrotoxicité n'est parfois que partiellement réversible. Cette toxicité est dose dépendante. Une bonne adaptation posologique, et le maintien des concentrations sériques dans les fourchettes thérapeutiques sont toujours nécessaires. En revanche, elles n'excluent pas la possibilité de survenue d'un accident de néphrotoxicité.

Facteurs prédisposants

Ce sont des situations essentielles à connaître car le risque de néphrotoxicité des aminosides est très nettement majoré en leur présence. Dans certaines conditions d'insuffisance rénale ou de cirrhose, le recours aux aminosides ne doit être envisagé que dans des situations exceptionnelles, quand il n'existe pas d'alternative thérapeutique satisfaisante.

Facteurs pouvant majorer la toxicité rénale des aminoglycosides

- ✓ administration inadaptée : trop prolongée ou à des doses trop fortes ;
- ✓ insuffisance rénale préexistante même mineure ;
- ✓ néphropathie chronique même sans insuffisance rénale ;
- ✓ âge avancé ou prématurité ;
- ✓ cirrhose hépatique ;
- ✓ déshydratation ;
- ✓ diabète mal équilibré ;
- ✓ association à des traitements pouvant altérer la fonction rénale : diurétiques, produits de contrastes iodés, amphotéricine B, ciclosporine, cisplatine, vancomycine.

Prévention de la néphrotoxicité

Sauf cas rares, les aminosides doivent être utilisées de façon brève, moins de 8 jours sans dépasser les posologies recommandées dans le Vidal. Il est nécessaire de connaître la fonction rénale en particulier l'estimation de la clairance de la créatinine avant toute prescription, cf « Posologie des antibiotiques en cas d'insuffisance rénale ».

● Bêtalactamines

Pénicillines

La néphrotoxicité des pénicillines (groupes G, V, A, M, uréidopénicillines et carboxipénicillines) est rare et généralement non prévisible. Si l'on excepte la méticilline, on peut même dire qu'elle est exceptionnelle. Quand elle survient, cette néphrotoxicité résulte d'un accident immuno-allergique touchant l'interstitium rénal (néphrite interstitielle aiguë). Les signes rénaux associent de façon variable hématurie micro- ou macroscopique, protéinurie et augmentation de la créatinine. Des signes généraux sont possibles : fièvre, arthralgies, éruption cutanée. Biologiquement, outre la

dysfonction rénale, on peut constater une hyperéosinophilie, une cytolyse hépatique, une éosinophilurie. Si un accident de ce type survient, il est recommandé de consulter un néphrologue. L'intérêt d'un traitement par corticoïdes n'est pas démontré. Sauf exception, ce type d'accident doit faire renoncer à l'utilisation ultérieure de l'ensemble des bêtalactamines car des réactions croisées sont possibles.

Céphalosporines

Quand elles étaient administrées à fortes doses, la céfalaridine et la céfalotine (céphalosporines de première génération) ont été rendues responsables d'accidents de nécroses tubulaires. Pour les autres céphalosporines, la toxicité rénale, de type immunoallergique, est très rare (cf « Les pénicillines »).

● Vancomycine et téicoplanine

Ces médicaments possèdent un faible potentiel néphrotoxique. La néphrotoxicité est plus fréquente chez l'insuffisant rénal, si un autre médicament néphrotoxique est administré simultanément ou en cas de posologie excessive. Une adaptation posologique, aidée par la surveillance des concentrations plasmatiques, est indispensable en cas d'altération même modérée de la fonction rénale.

● Sulfamides

Les sulfamides peuvent induire, de façon rare, des accidents rénaux immunoallergiques. La sulfadiazine peut entraîner la formation de cristaux médicamenteux dans les tubules rénaux. La précipitation de ces cristaux peut induire une obstruction tubulaire ou la formation d'une véritable lithiase médicamenteuse. Une hydratation abondante (supérieure à 2 000 mL/j) et alcaline (eau de Vichy ou gélules de bicarbonate) favorise la solubilité des cristaux de cette molécule dans les urines.

● Autres antibiotiques

De rares cas de néphrites interstitielles aiguës ont été rapportés avec la rifampicine, l'érythromycine, les fluoroquinolones.

POSOLOGIE DES ANTIBIOTIQUES EN CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE

Généralités

De très nombreux antibiotiques sont éliminés par voie rénale. L'adaptation de la posologie des antibiotiques au niveau de fonction rénale permet d'éviter des accidents de néphrotoxicité, mais aussi des effets secondaires extrarénaux. À côté de leur potentiel néphrotoxique, les aminosides, la vancomycine et la téicoplanine font courir un risque de toxicité cochléoestibulaire, qui est nettement majoré en cas d'insuffisance rénale. Les pénicillines à fortes doses, les fluoroquinolones, l'éthambutol, la nitrofurantoïne, l'acide nalidixique, la colistine, l'isoniagide Rimifon® comportent un risque de toxicité neurologique centrale ou périphérique selon les cas.

Schématiquement, l'adaptation posologique peut être obtenue en réduisant la dose unitaire et en gardant le même intervalle entre les administrations ou en espaçant les intervalles d'administration et en gardant les mêmes doses unitaires. Pour un antibiotique devant maintenir pendant un temps suffisant une concentration sanguine supérieure à la concentration minimale inhibitrice du germe, il est souvent préférable de conserver les intervalles habituels et de réduire la dose unitaire (bêtalactamines en général). Pour d'autres antibiotiques (aminosides, fluoroquinolones), il semble plus

intéressant d'espacer les administrations (parfois de façon importante) en gardant la dose unitaire. Dans tous les cas il est essentiel d'être en accord avec les recommandations fournies dans le dictionnaire Vidal.

Comment estimer la fonction rénale

Il ne faut pas méconnaître une insuffisance rénale avant de débiter certains antibiotiques. Le risque d'insuffisance rénale est possible dans de nombreuses situations pathologiques (patients âgés, hypertendus, insuffisants cardiaques, diabétiques, cirrhotiques...). Souvent, la seule mesure de la créatinine plasmatique reflète mal le niveau réel de la fonction rénale. Il faut préférer la clairance de la créatinine, estimée à partir de la formule de Cockcroft et Gault.

Formule de Cockcroft et Gault pour estimer la clairance de la Ccr (créatinine)

Hommes :

$Ccr (mL/min) = [140 - \text{âge (ans)}] \times \text{poids (kg)} \times 1,23 / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})$

Femmes :

$Ccr (mL/min) = [140 - \text{âge (ans)}] \times \text{poids (kg)} \times 1,05 / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})$

Quelques règles générales d'utilisation des antibiotiques chez l'insuffisant rénal

■ La prescription d'un antibiotique, quel qu'il soit, chez un patient dialysé, transplanté ou ayant une clairance de la créatinine inférieure à 15 mL/min doit être effectuée en accord avec l'avis du spécialiste (néphrologue ou réanimateur).

La céfalotine et la céfaloridine, la colistine, l'acide nalidixique, la nitrofurantoïne, les tétracyclines (sauf doxycycline et minocycline) sont à proscrire en cas d'insuffisance rénale (même modérée)

■ Les aminoglycosides, la vancomycine, la téicoplanine ne seront utilisés chez l'insuffisant rénal qu'en l'absence d'alternative thérapeutique. Ils seront alors utilisés en suivant les recommandations du dictionnaire Vidal, l'adaptation posologique étant nécessaire dès la moindre réduction de fonction rénale. Au troisième jour, il faudra vérifier que le taux résiduel est en dessous du seuil toxique. Pendant le traitement, la surveillance de la fonction rénale (créatinine) est nécessaire.

■ Pour les pénicillines en général, les fluoroquinolones, le cotrimoxazole : l'adaptation des doses n'est nécessaire que si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min (les recommandations à suivre sont celles du dictionnaire Vidal).

■ Les macrolides et les synergistines, la doxycycline et la minocycline, la rifampicine, le métronidazole sont utilisables sans réduction de dose.

Hervé Mommeja-Marin : Interne des hôpitaux de Paris.
Frank Martinez : Ancien chef de clinique-assistant.
Service de néphrologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75651 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : H Mommeja-Marin et F Martinez. Antibiotiques et reins.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0180, 1998, 2 p

R É F É R E N C E S

[1] Cronin RE, Henrich WL. Toxic nephropathy. In : Brenner B ed. The Kidney. WB Saunders Philadelphia : 1996 : 1680-1711

[2] Deray G, Martinez F, Baumelou A, Jacobs C. Néphrotoxicité des médicaments. Principes de la prescription médicamenteuse chez le patient insuffisant rénal. Médicaments néphroprotecteurs. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Thérapeutique, 25-364-A-10, 1997 : 1-7

[3] Kaloyanides GJ. Aminoglycoside nephropathy. In : Schrier RW, Gottschalk CW eds. Diseases of the Kidney. Boston : Little Brown, 1993 : 1131-1164

[4] Talbert RL. Drug dosing in renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* 1994 ; 34 : 99-110

BILAN PRÉOPÉRATOIRE

B RIOU

La réalisation d'une intervention chirurgicale nécessite une évaluation du risque et une préparation optimale du patient. La consultation d'anesthésie est le moment privilégié où cette évaluation est effectuée. La prescription d'un bilan préopératoire est une pratique ancienne qui a bénéficié, ces dernières années, d'une réflexion approfondie visant à définir ce qui était réellement utile et nécessaire, et à éliminer la pratique d'examens systématiques non justifiés ^[1].

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Des modifications profondes dans la pratique quotidienne sont survenues, certes justifiées par des préoccupations d'économie de santé, mais avant tout par une démarche de qualité, nouvelle en médecine (tableau I) ^[3].

BILAN SYSTÉMATIQUE

● Radiographie thoracique

La radiographie thoracique est probablement l'examen préopératoire dont la prescription a le plus diminué, aidée en cela par l'abandon de sa prescription systématique en médecine du travail ou en obstétrique. En effet, les anomalies retrouvées modifient rarement la conduite périopératoire (moins de 0,1 % des cas), sa valeur pronostique de complication respiratoire postopératoire est très faible, et son utilité comme examen de référence en cas de complication postopératoire est également très réduite. De plus, sa lecture est difficile et non exempte de faux négatifs, et surtout de faux positifs, entraînant la prescription d'examens complémentaires lourds et inutiles (tomodensitométrie, fibroscopie).

Le consensus actuel est de ne pas demander de radiographie thoracique systématique en dessous de 60 ans.

Toutefois, il n'est pas certain non plus qu'il faille la pratiquer systématiquement après 60 ans. En effet, bien que des anomalies soient observées dans 50 % des cas après 60 ans, les principales anomalies ainsi dépistées (cardiomégalie, arguments en faveur d'une bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO]) ne sont pas forcément pertinentes par rapport aux informations colligées par l'examen clinique et l'interrogatoire. En conclusion, il n'y a pas lieu de prescrire une radiographie thoracique systématiquement. Toutefois, lorsqu'un tel examen a été pratiqué auparavant pour d'autres raisons, sa lecture par l'anesthésiste-réanimateur est souhaitable.

● Électrocardiogramme

L'ECG est un examen peu intéressant pour dépister une affection cardiaque asymptomatique. On considère donc habituellement qu'un **ECG n'est pas**

Tableau I. – Classification préopératoire de l'état clinique des patients selon l'American Society of Anesthesiologists (ASA).

Classe	Description
ASA 1	Patient sain, en dehors de l'affection nécessitant l'intervention
ASA 2	Patient ayant une perturbation modérée d'une grande fonction
ASA 3	Patient ayant une perturbation sévère d'une grande fonction
ASA 4	Patient ayant une maladie mettant en jeu le pronostic vital
ASA 5	Patient moribond

Références médicales opposables (RMO) dans la prescription systématique des examens complémentaires préopératoires

- ✓ Sont exclus :
 - la chirurgie lourde (neurochirurgie, chirurgie cardiaque et vasculaire, carcinologique, hépatobiliaire, orthopédique lourde, urologique de reconstruction) ;
 - les patients de plus de 55 ans et de moins de 3 ans ;
 - les urgences.
- ✓ Il n'y a pas lieu de faire :
 - un électrocardiogramme (ECG) avant 40 ans chez l'homme et avant 50 ans chez la femme ;
 - une radiographie thoracique.
- ✓ Il n'y a pas lieu de pratiquer :
 - un dosage du cholestérol et des triglycérides ;
 - un dosage des phosphatases alcalines et des γ GT ;
 - une électrophorèse des protéides ;
 - un ionogramme plasmatique, une kaliémie, une natrémie, une réserve alcaline ;
 - un dosage du fibrinogène et de l'antithrombine III.
- ✓ Il n'y a pas lieu de répéter des examens jugés nécessaires déjà effectués dans les 3 mois précédents.
- ✓ Il n'y a pas lieu de pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) et une gazométrie artérielle, en dehors de la chirurgie thoracique et abdominale haute, et pour les autres interventions, en l'absence de facteurs de risque (maladie respiratoire connue, dont la symptomatologie s'est modifiée depuis la réalisation du dernier bilan, bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO], tabagisme supérieur à 20 paquets par année, âge supérieur à 60 ans).

nécessaire chez les hommes asymptomatiques de moins de 40 ans et chez les femmes asymptomatiques de moins de 50 ans. En effet, au-delà de ces âges seuils, il existe une probabilité voisine de 10 % de détecter des anomalies.

Lorsqu'un ECG datant de moins de 1 an existe, aucun nouveau tracé n'est nécessaire chez les patients de moins de 60 ans, en l'absence de nouveaux

symptômes. À l'opposé, il est recommandé d'obtenir un ECG chez les patients ayant des maladies pouvant être associées à des anomalies cardiaques importantes (hypertension artérielle [HTA], diabète, collagénoses, etc), ou prenant des traitements exposant à une toxicité cardiaque (antidépresseurs tricycliques, chimiothérapies) ou à des modifications électrolytiques importantes (diurétiques).

● Examens prétransfusionnels

La réalisation d'un groupe sanguin (groupe, Rhésus, recherche d'agglutinines irrégulières [RAII]) ne doit être faite que si la possibilité d'une transfusion sanguine périopératoire est raisonnablement envisagée. Il faut souligner que la pratique systématique du groupage des patients opérés est coûteuse, et souvent inutile. De plus, en cas d'urgence imprévue, il est toujours possible d'obtenir du centre d'hémodiologie du sang, sans groupage ni RAI (distribution sous l'entière responsabilité du médecin prescripteur). La décision de pratiquer ces examens doit tenir compte du risque hémorragique de l'intervention, des antécédents transfusionnels du patient, et des conditions de distribution des produits sanguins sur le site opératoire.

Lorsque le patient dispose d'une carte de groupe sanguin, une seule nouvelle détermination est exigée du centre d'hémodiologie. La RAI est obligatoire lorsqu'une détermination du groupe sanguin est effectuée. Sa durée de validité est de 3 jours, mais cet examen est valable plusieurs semaines, dans la période périopératoire, si toutefois aucune transfusion ne vient modifier le statut immunologique du patient.

Lorsqu'une transfusion est réalisée, le médecin anesthésiste doit en informer son patient et réaliser, 3 à 4 mois plus tard, des examens sérologiques (virus de l'immunodéficience humaine [VIH], hépatites B et C), biologiques (transaminases), et immunohématologiques (RAI). Comme une proportion non négligeable de patients est déjà infectée en préopératoire, il est recommandé de réaliser des sérologies préopératoires (VIH, hépatites B et C) lorsqu'une transfusion est envisagée. Le patient doit alors être informé, préalablement, de la réalisation d'une sérologie VIH.

L'ensemble de ces examens (groupe, RAI, sérologies) est inutile si le patient entre dans un programme d'autotransfusion programmée, car ils sont alors systématiquement réalisés par le centre d'hémodiologie qui le prend en charge.

● Examens biologiques

En l'absence de contexte clinique particulier, et pour une chirurgie mineure, il n'y a pas lieu de pratiquer une numération globulaire, un ionogramme plasmatique, une créatininémie ou encore une glycémie à jeun, et a fortiori un bilan hépatique. La numération plaquettaire doit probablement être pratiquée lorsqu'une anticoagulation postopératoire par héparine est prévue (risque de thrombopénie par allergie à l'héparine).

La principale modification intervenue dans le bilan préopératoire concerne le bilan d'hémostase (taux de prothrombine, temps de céphaline activé). Pour bien la comprendre, plusieurs notions sont essentielles. Tout d'abord, **le meilleur outil de dépistage des anomalies de l'hémostase est un interrogatoire bien conduit, et non la réalisation d'une batterie de tests biologiques.** Deuxièmement, les anomalies éventuellement dépistées par des examens biologiques ne prédisent pas de manière fiable les accidents hémorragiques périopératoires. Enfin, la réalisation systématique de ces tests d'hémostase expose à des faux positifs assez nombreux, sources d'investigations complémentaires et de retards non négligeables. En pratique, il n'y a souvent pas lieu de prescrire ces examens, sauf pour les patients traités par anticoagulants, pour les patients à risque d'anomalies constitutionnelles de l'hémostase (hémophilie, maladie de von Willebrand), qui sont dépistés par l'interrogatoire, et pour les patients à risque d'anomalies acquises de l'hémostase (maladies hépatobiliaires, dénutrition, cancer, alcoolisme).

PARTICULARITÉS DE LA FEMME ENCEINTE

Les femmes enceintes se voient proposer de plus en plus fréquemment l'anesthésie péridurale pour l'accouchement. Le groupe sanguin est obligatoire en obstétrique pour dépister une immunisation, et la pratique d'une sérologie VIH tend à se généraliser. La réalisation d'un bilan d'hémostase n'est pas nécessaire pour pratiquer une anesthésie péridurale. Toutefois, un certain nombre de patientes présentent une thrombopénie qui peut être une contre-indication à ce geste (en dessous de 80-100 G.l⁻¹), en raison d'une augmentation du risque d'hématome et de compression médullaire. Toutefois, cette thrombopénie peut être facilement dépistée lors du bilan biologique du sixième mois, qui comporte obligatoirement une numération globulaire. Seules les patientes ayant une thrombopénie inférieure à 200 G.l⁻¹ devraient bénéficier d'un contrôle en salle de travail.

PARTICULARITÉS DE L'ENFANT

Une démarche très similaire à celle décrite pour l'adulte doit être suivie. Toutefois, avant 1 an, la pratique d'une numération globulaire ou d'un hémocrite est fréquente. De plus, les tests d'hémostase sont recommandés avant l'âge de la marche car l'interrogatoire perd de sa fiabilité.

PATIENT CARDIAQUE

L'anesthésie, l'intervention chirurgicale et la période postopératoire constituent, pour le patient atteint d'une cardiopathie, une épreuve de stress qui risque de se traduire par des complications cardiaques périopératoires majeures^[5]. Ces dernières années ont vu se développer des recommandations consensuelles pour l'évaluation cardiovasculaire périopératoire^[4]. Les grands principes sont les suivants :

- cette évaluation impose une collaboration étroite entre le cardiologue, l'anesthésiste-réanimateur et le chirurgien ;
- elle utilise les mêmes techniques et thérapeutiques que celles utilisées en dehors du contexte opératoire ;
- cependant, le caractère urgent de l'intervention, les facteurs de risque du patient et le type de chirurgie modulent de façon importante cette évaluation.

Il faut souligner que la revascularisation coronarienne préopératoire (pontage, angioplastie) est rarement indiquée, et que, là encore, un examen ne se justifie que s'il est susceptible de modifier le traitement et/ou la prise en charge périopératoire du patient, et donc potentiellement son pronostic.

L'essentiel de l'évaluation préopératoire du patient cardiaque repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique et l'ECG, et en particulier sur la tolérance à l'effort, afin de déceler des cardiopathies pouvant s'accompagner de complications périopératoires graves : maladie coronarienne, insuffisance cardiaque congestive, arythmies graves. La sévérité et la stabilité de la maladie cardiaque, ainsi que l'efficacité des thérapeutiques en cours, doivent être analysées. Les indications préopératoires de la coronarographie sont finalement proches des indications en dehors du

Tableau II. – Indications de la coronarographie avant une intervention chirurgicale (patients avec une insuffisance coronarienne suspectée ou prouvée)^[4].

Indications communément admises

Angor instable
Angor résistant malgré un traitement bien conduit
Risque élevé d'après les examens non invasifs (seuil ischémique bas, ischémie étendue)
Examens non invasifs équivoques ou peu contributifs chez des patients à haut risque devant subir une opération à risque élevé (chirurgie de l'aorte, chirurgie vasculaire périphérique, interventions prolongées)

Indications à discuter

Risque modéré d'après les examens non invasifs (seuil ischémique élevé, ischémie peu étendue)
Opération urgente dans la période postinfarctus
Infarctus périopératoire
Examens non invasifs équivoques ou peu contributifs chez des patients à faible risque devant subir une opération à risque élevé

contexte opératoire (tableau II). Les patients ne pouvant bénéficier d'une revascularisation coronarienne (refus du patient, pathologie associée contre-indiquant le geste, patients considérés comme non revascularisables) ne doivent pas subir une coronarographie. L'échographie cardiaque, examen non invasif, occupe une place privilégiée dans l'évaluation préopératoire des patients cardiaques. Elle permet en effet de diagnostiquer et de quantifier les atteintes valvulaires, d'évaluer les fonctions systolique et diastolique cardiaques, et d'évaluer le retentissement cardiaque d'une HTA ou d'un diabète. Ainsi, la mise en évidence d'une cardiopathie hypertrophique est importante pour l'anesthésiste-réanimateur, en raison des multiples facteurs périopératoires pouvant entraîner une décompensation : hypovolémie, tachycardie, troubles du rythme. Toutefois, il faut reconnaître que nous manquons actuellement de critères précis permettant de déterminer chez quels patients l'échographie cardiaque est indiquée car susceptible de modifier la prise en charge périopératoire et/ou le pronostic. Soulignons enfin le développement, ces dernières années, de l'échographie de stress pour évaluer le risque coronarien.

De très nombreux patients cardiaques sont traités par des antiagrégants plaquettaires (aspirine, ticlopidine) qui interfèrent avec l'hémostase primaire. Toutefois, on considère que la réalisation d'un temps de saignement est le plus souvent inutile, car il prédit mal le risque hémorragique peropératoire. Il suffit de prendre en compte ce risque supplémentaire d'hémorragie, voire d'envisager le relais par un antiagrégant de demi-vie courte (Cebutid®).

PATIENT INSUFFISANT RESPIRATOIRE

Chez le patient insuffisant respiratoire chronique ou atteint d'une BPCO, des EFR et une gazométrie artérielle sont souvent prescrites. Néanmoins, il n'y a le plus souvent pas lieu de répéter de telles investigations en l'absence de modifications récentes de la symptomatologie.

Les patients dont les EFR ou la gazométrie sont perturbées ont un risque de complications

postopératoires plus important que les patients sains (20 fois plus), et ces complications sont reconnues comme une cause importante de morbidité et de mortalité. Toutefois, les résultats de ces examens ne permettent pas de prédire de manière fiable ces complications, en dehors de la chirurgie pulmonaire où, au contraire, leur intérêt a été clairement établi. Pour la chirurgie courante, il n'est pas certain que les EFR soient plus intéressantes que l'anamnèse et l'examen clinique.

Une hypercapnie (PaCO₂ [pression artérielle en gaz carbonique d'un milieu gazeux ou liquide] supérieure à 45 mmHg) préopératoire indique un risque de complications respiratoires et de mortalité postopératoires. Toutefois, il n'existe pas de seuil au-delà duquel la mortalité ou la morbidité deviennent excessives. Les patients chez qui la gazométrie préopératoire est indiquée ne sont actuellement pas clairement définis. En tout état de cause, la gazométrie artérielle ne devrait être pratiquée que chez les patients pour lesquels des anomalies importantes des EFR ont été observées. L'hypoxémie (PaO₂ [pression artérielle en oxygène d'un milieu gazeux ou liquide] supérieure à 55 mmHg) n'est pas considérée comme un facteur prédictif fiable de complications postopératoires.

L'évaluation clinique et l'anamnèse, éventuellement complétées par les examens complémentaires, sont donc au centre de l'évaluation préopératoire du patient insuffisant respiratoire ou atteint de BPCO, et permettent d'apprécier le risque de complications et d'évaluer le niveau de soins dont devra bénéficier le patient dans la période périopératoire.

PATIENT INSUFFISANT RÉNAL

Tout patient ayant une néphropathie doit être considéré comme un dialysé en puissance, et la préservation de son capital néphronique est un objectif périopératoire important, surtout s'il s'agit d'une chirurgie aggravant potentiellement la fonction rénale (chirurgie aortique, chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, néphrectomie, chirurgie lourde pouvant conduire à une réanimation postopératoire). Il faut souligner que la créatininémie est un reflet grossier de la fonction rénale, puisqu'une réduction de plus de 50 % du capital néphronique est nécessaire avant d'observer une élévation de celle-ci. Une évaluation fiable de la clairance de la créatinine peut être obtenue par la formule de Cockcroft : clairance de la créatinine = $1,2 \times (140 - \text{âge}) \times (\text{poids}) \times \text{créatininémie}^{-1}$.

On considère habituellement qu'une clairance estimée supérieure à 80 mL/min nécessite un bilan complémentaire qui comprend une étude cytotactériologique des urines, une mesure de la protéinurie, une électrophorèse des protéines et une échographie rénale, souvent couplées à un examen doppler des artères rénales chez les patients athéromateux ou hypertendus.

PATIENT ALLERGIQUE

Trois situations doivent être schématiquement individualisées.

Dans la première, il existe des antécédents allergiques (allergie médicamenteuse, alimentaire ou aux hyménoptères, atopie, eczéma) ou faussement attribués à l'allergie (réactions urticariennes ou érythémateuses, réactions aux produits de contraste, intolérance à l'aspirine), et l'on considère actuellement qu'il n'y a pas lieu de pratiquer un bilan allergologique préopératoire dans ces situations très fréquentes (15 à 20 % des patients).

Dans la deuxième situation, le patient fait état d'une allergie médicamenteuse rapportée aux anesthésiques locaux (exceptionnelle) ou généraux (plus fréquente). Dans 60 % des cas, ce sont les curares qui sont incriminés^[2]. Il est alors nécessaire de connaître les produits qui ont été utilisés à ce moment, et de pratiquer des tests cutanés avant l'intervention.

Enfin, chez certains patients, une allergie au latex est suspectée. C'est le cas des professionnels de santé portant des gants (10 à 15 % sont sensibilisés), de certaines professions exposées au latex, lorsque l'on retrouve des signes cliniques évocateurs (prurit de contact, rhinite, asthme, conjonctivite), des enfants atteints de malformations urogénitales et régulièrement sondés (40 à 50 % sont sensibilisés), et des allergies aux fruits (banane, avocat, kiwi). Il est alors probablement justifié de pratiquer un test préopératoire au latex. En effet, actuellement, l'allergie au latex représente près de 20 % des chocs anaphylactiques périopératoires^[2].

Ces tests allergiques sont le plus souvent des tests cutanés, parfois associés, pour le latex, au dosage des anticorps et au test du port de gants. Ils sont pratiqués en milieu allergologique, rarement dans le cadre de la consultation d'anesthésie.

BILAN « SPÉCIALISÉ » DE L'ANESTHÉSISTE-RÉANIMATEUR

● Choix de la technique anesthésique

Selon le type de chirurgie envisagé, une anesthésie générale ou locorégionale peut être proposée au patient. Lorsque l'alternative est techniquement

possible, le choix nécessite plusieurs étapes. La première étape est effectuée par le médecin anesthésiste-réanimateur qui met en balance les risques et bénéfices attendus de chaque technique. À l'exception de rares situations cliniques, il faut reconnaître **qu'il n'a pas été possible de démontrer une supériorité de l'une ou l'autre méthode quant à la mortalité et/ou la morbidité périopératoires, y compris pour les patients considérés comme étant à risque**. En conséquence, bien souvent, l'alternative est proposée au patient, et son souhait est alors déterminant. Le rôle essentiel de l'anesthésiste-réanimateur est alors celui d'informer de façon aussi complète que possible le patient des éléments inhérents à son choix et de l'informer également, dans le cas où une anesthésie locorégionale serait envisagée, des échecs possibles de celle-ci, et du recours, alors nécessaire, à l'anesthésie générale. Enfin, parfois, une combinaison des deux techniques est envisagée, le rôle de l'anesthésie locorégionale étant alors de permettre une analgésie postopératoire.

● Risque anesthésique et opératoire

L'anesthésiste-réanimateur doit évaluer le risque d'intubation trachéale difficile, source d'une morbidité et d'une mortalité non négligeables, même si une anesthésie locorégionale est programmée, car elle peut toujours échouer ou se compliquer. L'incidence de l'intubation trachéale difficile est évaluée entre 1 et 4 %, mais elle dépend beaucoup du type de chirurgie : 0,5 à 2 % en chirurgie générale, 3 à 7 % en obstétrique, 10 à 20 % en chirurgie carcinologique oto-rhino-laryngologique (ORL). **L'intubation impossible survient dans 0,05 à 0,3 % des cas.** Ce dépistage fait appel à des tests cliniques simples (test de Mallampati, mesure de l'ouverture de bouche et de la distance thyromentonnière) (fig 1). Lorsqu'une intubation difficile est prévue, l'anesthésiste-réanimateur doit pouvoir disposer des techniques qui lui permettront de réussir le contrôle des voies aériennes (fibroscopie bronchique). En dehors de la chirurgie carcinologique ORL ou de la chirurgie trachéale, il n'est pas nécessaire de pratiquer des examens complémentaires pour évaluer les difficultés d'intubation trachéale.

● Préparation à l'intervention

Dans le cadre de la consultation d'anesthésie, un dialogue s'établit entre le médecin anesthésiste-réanimateur et le patient afin d'informer le patient des

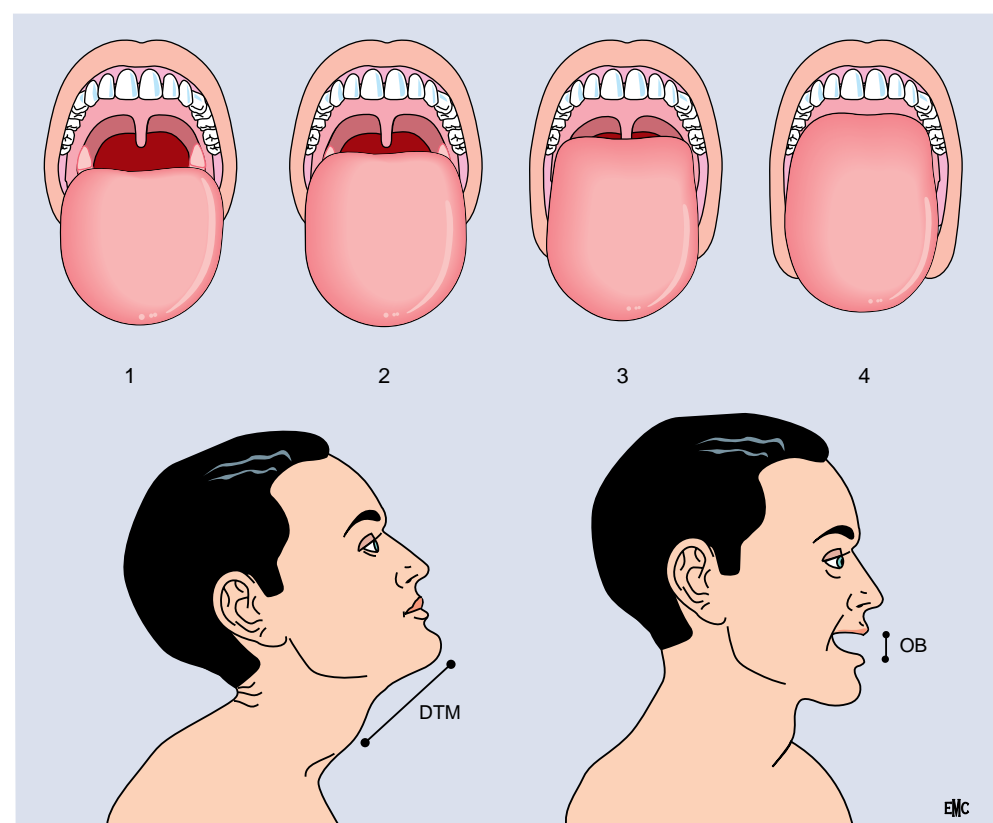
La consultation d'anesthésie

La consultation d'anesthésie est devenue une obligation légale (décret du 5 décembre 1994). Elle s'impose chaque fois qu'un acte opératoire ou non (endoscopie, radiologie interventionnelle) nécessite une anesthésie, générale ou locorégionale. Elle doit avoir lieu plusieurs jours avant la réalisation de l'intervention et ne se substitue pas à la visite préanesthésique qui a lieu la veille ou le matin de l'intervention. La consultation d'anesthésie se déroule suffisamment à l'avance de l'intervention pour permettre la réalisation des examens complémentaires que l'anesthésiste-réanimateur juge nécessaires dans le cadre du bilan préopératoire. Il faut souligner qu'il n'y a absolument aucune obligation légale à pratiquer tel ou tel examen complémentaire de manière systématique.

La consultation d'anesthésie a plusieurs objectifs :

- ✓ évaluer le risque opératoire et anesthésique ;
- ✓ préparer le patient à l'intervention ;
- ✓ définir la stratégie anesthésique, y compris la stratégie transfusionnelle ;
- ✓ informer le patient.

L'ensemble de ces éléments est colligé dans le dossier d'anesthésie. À l'issue de cette consultation, des examens complémentaires ou des avis spécialisés peuvent être demandés.



1 Évaluation préopératoire du risque d'intubation difficile. L'examen du patient assis, bouche ouverte, permet de classer celui-ci selon le stade de Mallampati. Les classes 3 et 4 sont associées à un risque d'intubation trachéale difficile. La distance thyromentonnière (DTM) est mesurée le rachis cervical en extension. Une DTM inférieure à 65 mm est associée à un risque d'intubation trachéale difficile. L'ouverture de bouche (OB) est également mesurée. Une OB inférieure à 35 mm est associée à un risque d'intubation trachéale difficile.

risques et bénéfices de l'intervention envisagée et de l'anesthésie qui sera nécessaire. Une préparation psychologique à l'intervention a lieu, comprenant l'explication des consignes de jeûne préopératoire,

l'explication du déroulement de l'acte anesthésique, y compris le passage en salle de surveillance postinterventionnelle, voire en unité de soins intensifs, de la douleur postopératoire et des moyens de la

combattre, et envisageant également l'appréhension du patient et les moyens qui seront employés pour diminuer celle-ci, en particulier la prémédication.

RÔLE DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Face à des opérateurs de plus en plus spécialisés, le médecin anesthésiste-réanimateur se positionne comme un praticien de l'ensemble de la médecine périopératoire, assurant ainsi, en plus d'une fonction spécialisée (l'administration de l'anesthésie), une fonction généraliste de prise en charge globale des problèmes médicaux du patient. Le dialogue entre le médecin généraliste et l'anesthésiste-réanimateur est donc un acte important, qui permet d'assurer la continuité de la prise en charge globale du patient.

Dans le cadre d'une bonne gestion de l'économie de la santé, le médecin généraliste est idéalement placé pour communiquer à l'anesthésiste-réanimateur les informations du dossier médical du patient et les résultats des examens complémentaires déjà pratiqués, permettant de réduire la prescription inutile d'examens complémentaires ou d'avis spécialisés et les pertes de temps occasionnées par ceux-ci. Il est de plus rassurant, pour le patient, de réaliser qu'une continuité de la prise en charge médicale s'opère entre le médecin généraliste, dans lequel il a investi sa confiance de longue date, et l'équipe médicochirurgicale qui se propose d'intervenir.

On peut regretter que la formation universitaire du médecin généraliste ne comporte que depuis très peu de temps un enseignement sur l'anesthésie-réanimation, et encore, souvent sous la forme d'un enseignement optionnel. Le médecin généraliste est pourtant l'interlocuteur privilégié des patients avant une intervention, car ils trouvent auprès de lui un soutien naturel, et bien souvent, c'est lui qui confie le patient à l'équipe médicochirurgicale.

Bruno Riou : Professeur des Universités,
praticien hospitalier, département d'anesthésie-réanimation, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : B Riou. Bilan préopératoire.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0570, 1998, 4 p

RÉFÉRENCES

[1] Haberer JP. Examens complémentaires préopératoires. *Med Ther* 1997 ; 3 : 299-305

[2] Laxenaire MC, et le groupe d'étude des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Substances responsables des chocs anaphylactiques peranesthésiques. Troisième enquête multicentrique française (1992-1994). *Ann Fr Anesth Reanim* 1996 ; 15 : 1211-1218

[3] Riou B, Coriat P. La consultation d'anesthésie et la préparation du malade à l'intervention. Paris : Arnette, 1996

[4] Ritchie JL, and The ACC/AHA Task force on practice guidelines. ACC/AHA guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. *Circulation* 1996 ; 93 : 1280-1317

[5] Samain E, Coriat P, Baron JF. Anesthésie du coronarien en chirurgie générale. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-652-F-20, 1993 : 1-17

COMPLICATIONS DU DIABÈTE

C SACHON, A GRIMALDI, A HEURTIER

Le diabète est la première cause de cécité avant l'âge de 50 ans, de prise en charge en dialyse pour insuffisance rénale terminale, ou encore d'amputation des membres inférieurs. Cinquante pour cent des diabétiques meurent d'insuffisance coronaire prématurée. Pourtant, un tiers à la moitié des complications du diabète pourraient être évités !

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Il faut distinguer les complications métaboliques (les comas hypoglycémique, hyperosmolaire, acidocétosique et l'acidose lactique), les complications microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie, neuropathie), et enfin les complications macroangiopathiques.

COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES

● Coma hypoglycémique

C'est une complication que l'on voit essentiellement au cours du diabète insulino dépendant (DID) traité par l'insuline.

Le coma hypoglycémique comporte essentiellement un risque traumatique, il est cependant grave chez l'enfant, le sujet âgé, l'alcoolique, l'insuffisant rénal et le sujet dénutri. Le traitement du coma hypoglycémique repose sur l'injection intraveineuse (IV) d'une ou plusieurs ampoules de glucosé hypertonique à 30 %, suivie d'une perfusion de glucosé à 5 ou 10 % ou de l'injection intramusculaire (IM) de glucagon. Il n'y a, en principe, pas lieu d'hospitaliser un diabétique insulino dépendant au décours du coma hypoglycémique, dans la mesure où il ne présente pas de déficit neuropsychologique à la sortie de son coma, où il ne vit pas seul, si son entourage sait injecter le glucagon. En revanche, il est nécessaire de rechercher avec lui la cause du coma hypoglycémique.

Dans le cas d'un coma hypoglycémique chez un diabétique non insulino dépendant (DNID) traité par sulfamides hypoglycémisants, l'hospitalisation est indispensable car l'hypoglycémie risque de réapparaître quelques heures après le traitement initial en raison de la durée d'action prolongée des sulfamides hypoglycémisants. Le glucagon est contre-indiqué chez le diabétique non insulino dépendant traité par sulfamides hypoglycémisants, car le glucagon conserve son effet insulinosécréteur, et risque donc d'aggraver l'hypoglycémie. Le traitement repose sur une à plusieurs ampoules de G30 en IV et d'une perfusion de glucosé à 5 ou 10 %, qui doit être mise en place pendant 24 à 48 heures. Il faudra bien sûr revoir le traitement du malade et diminuer les sulfamides à la sortie de l'hôpital.

Traitement du coma hypoglycémique

✓ DID

Une ou plusieurs ampoules de G30 en IV ou une injection IM. (ou même sous-cutanée) de glucagon, suivie si besoin est d'une deuxième 10 minutes plus tard.

✓ DNID

Une ou plusieurs ampoules de G30 en IV. Hospitalisation : perfusion de G5 ou G10 pendant 24 à 48 heures.

● Coma hyperosmolaire

Ce coma, avec déshydratation massive, met plusieurs jours à s'installer ; il peut toujours être prévenu à la phase initiale associant hyperglycémie et hyponatrémie, c'est-à-dire lorsque l'osmolarité est encore normale ou peu élevée. Il suffit alors de prescrire une hydratation par des boissons abondantes et une insulinothérapie sous-cutanée à faible dose, en assurant parallèlement une surveillance quotidienne, voire pluriquotidienne, urinaire et sanguine. Lors du coma, la déshydratation est massive et nécessite généralement 8 à 12 L de perfusion en 24 heures.

Physiopathologie

Ce coma survient généralement chez des sujets âgés, diabétiques non insulino dépendants connus, ou parfois même chez des sujets dont le diabète n'est pas connu. Une infection (bronchite, grippe), une diarrhée ou une prise de corticoïdes sont responsables d'une hyperglycémie importante avec apparition d'une polyurie. Le sujet âgé perçoit mal la soif et ne boit pas suffisamment. En conséquence, se développe une déshydratation extracellulaire avec hypotension artérielle et insuffisance rénale fonctionnelle. Au début, l'hyperglycémie entraîne une hyperosmolarité extracellulaire responsable d'une sortie d'eau et de potassium du secteur cellulaire. L'osmolarité est normale, l'ionogramme sanguin montre une hyperglycémie, une hyponatrémie et une hyperkaliémie. Dans un deuxième temps s'installe une insuffisance rénale fonctionnelle, la polyurie n'est plus vraiment osmotique, la natriurèse diminue, la natrémie s'élève, l'osmolarité augmente, accentuant la déshydratation intracellulaire responsable de troubles de la conscience. On parle de coma hyperosmolaire

lorsque l'osmolarité calculée dépasse 350 mOsm/L, selon la formule : $\text{osmolarité} = (\text{Na} + 13) \times 2 + \text{glycémie en mmol/L}$ ($\text{N} = 310 \text{ mOsm/L}$).

La présence d'une cétonurie à + ou ++ n'élimine pas le diagnostic de coma hyperosmolaire qui repose sur le calcul de l'osmolarité.

Il est essentiel de penser systématiquement à la possibilité d'un coma hyperosmolaire chez un sujet âgé prenant des traitements corticoïdes ou diurétiques. Une surveillance systématique de la glycémie, de la glycosurie et du bilan hydrique est nécessaire et suffisante pour éviter le coma hyperosmolaire. S'il se rencontre essentiellement chez le vieillard, le coma hyperosmolaire peut se détecter chez les jeunes Antillais, grands consommateurs de boissons sucrées.

Traitement

Il repose sur une hydratation importante, de 8 à 12 L/ 24 heures, en commençant par 2 L de sérum physiologique en 2 heures.

La diurèse est l'élément de surveillance essentiel, en effet, si le malade n'urine pas malgré une réhydratation intensive, il faut le transférer en service de réanimation.

Une insulinothérapie intraveineuse doit être prescrite.

Il faut bien sûr traiter également la cause déclenchante, et le plus souvent prescrire une antibiothérapie à large spectre après avoir réalisé les prélèvements locaux et des hémocultures.

Enfin, peut-être l'élément le plus important du traitement est la prévention des complications secondaires à la déshydratation massive et à l'alitement. Ces complications sont en effet responsables du décès dans 20 à 30 % des cas.

● Coma acidocétosique

Il complique le plus souvent le diabète insulino dépendant, mais peut s'observer dans 10 à 15 % des cas lors du diabète non insulino dépendant, en situation de stress biologique (accident cardiovasculaire, intervention chirurgicale ou infection sévère avec hypersécrétion de catécholamines et de glucagon).

Pièges de l'acidocétose

L'acidocétose peut être souvent confondue avec une gastroentérite devant un syndrome abdominal avec douleurs et vomissements. Elle peut simuler une pneumopathie en raison d'un tableau d'hyperpnée lié à l'acidose métabolique. Elle peut enfin s'accompagner d'une asthénie intense avec

Traitement du coma hyperosmolaire
✓ Réhydratation : 2 L en 2 heures, 1 L en 2 heures, 1 L toutes les 3 heures (sérum physiologique à 9 ‰ jusqu’au 3^e L compris, glucosé à 2,5 ‰ ou sérum physiologique à 4,5 ‰ ensuite, substituts du plasma en cas d’hypotension).

✓ Chlorure de potassium à partir du 3^e L de perfusion et après résultat de l’ionogramme sanguin (sauf si oligoanurie).

✓ Insulinothérapie : 10 unités/h jusqu’à glycémie ≤ 13,75 mmol/L (2,50 g/L), puis 3 ou 4 unités/h. Antibiotiques si besoin après hémocultures.

✓ Héparine de bas poids moléculaire à doses préventives (Fraxiparine® : 0,3 mL, ou Lovenox® : 0,4 mL).

✓ Humidification bronchique, aspiration pharyngée, soins de la cavité buccale.

✓ Protection des conjonctives : collyre antiseptique, sérum physiologique.

✓ Lit fluidisé, soins antiescarres.

✓ Surveillance toutes les heures : conscience, poids, tension artérielle (TA), diurèse, glycémie.

✓ Surveillance toutes les 4 heures : ionogramme sanguin, électrocardiogramme (ECG), glycémie.

crampes et troubles de la vue. Devant de tels tableaux, il faut savoir, en particulier chez le diabétique insulino dépendant déjà connu, mesurer la glycémie capillaire. Si elle est supérieure ou égale à 3 g/L, il faut aussitôt rechercher l’acétone dans les urines. Lorsque l’acidocétose complique un diabète insulino dépendant déjà connu, il s’agit, le plus souvent, d’une erreur de raisonnement lors d’une pathologie infectieuse intercurrente. Le malade n’ayant pas faim arrête son insulinothérapie, ou du moins la diminue de façon importante pour éviter tout risque d’hypoglycémie. La cétose aggrave le tableau digestif, le malade mange encore moins et diminue encore son insuline, ce qui conduit à l’acidocétose métabolique. Le diabétique doit être éduqué, en cas de maladie intercurrente, à surveiller sa glycémie très régulièrement, toutes les 3 heures, et à rechercher l’acétone dans ses urines si sa glycémie est supérieure ou égale à 2,50 g/L avant les repas. Si son hyperglycémie s’accompagne de cétonurie à + ou ++, il doit faire immédiatement des suppléments d’insuline rapide, entre 4 et 10 unités selon ses doses d’insuline antérieures. Ce sont les résultats glycémiques et cétonuriques qui guident les doses d’insuline à injecter, et non les apports alimentaires. Si le patient ne peut rien avaler, a fortiori s’il vomit, il doit être hospitalisé en urgence de façon à être mis sous perfusion, avec insulinothérapie intraveineuse. Lors de l’éducation des diabétiques insulino dépendants, il est primordial de leur apprendre que l’insulinosécrétion est permanente chez le sujet non diabétique, même en l’absence de repas.

Il faut penser à l’acidocétose chez un DID devant :
une gastroentérite,
une hyperpnée,
une asthénie intense avec crampes.

✓ Conduite à tenir
Mesurer la glycémie capillaire.
Si elle est ≥ 3 g/L, rechercher la cétonurie.

✓ Causes de l’acidocétose chez le DID

Diminution importante, voire arrêt, de l’insulinothérapie par crainte du coma hypoglycémique lors d’une pathologie infectieuse avec baisse de l’appétit. Arrêt d’insuline en cas de problèmes psychologiques graves.
Panne de pompe à insuline.

Traitement

L’hydratation : environ 6 L en 24 heures, dont la moitié doit passer pendant les 6 premières heures.

Traitement de l’acidocétose diabétique sévère

✓ Insulinothérapie
Dix unités/h par voie intraveineuse.
Après disparition de la cétose : injections sous-cutanées toutes les 3 heures en fonction de la glycémie capillaire (après avoir fait une injection intraveineuse de 10 unités en même temps que l’injection sous-cutanée pour éviter tout hiatus insulinaire).

✓ Réhydratation : 1 L en 1 heure, 1 L en 2 heures, 1 L en 3 heures, 1 L toutes les 4 heures (500 mL à 1 L de bicarbonate isoosmotique à 14 ‰ si le pH est ≤ 7, puis 1 à 2 L de sérum physiologique à 9 ‰, puis du glucosé isotonique avec 4 g de NaCl et 4 g de KCl/L).

Le potassium est apporté à partir du 3^e L après contrôle de l’ionogramme sanguin, de l’ECG et en surveillant la diurèse. On ne doit pas dépasser 2 g de KCl en 1 heure.

✓ Si besoin est, antibiothérapie IV après hémoculture et prélèvements locaux, en adaptant la posologie à l’insuffisance rénale fonctionnelle fréquente.

Si besoin est héparine de bas poids moléculaire à doses préventives.

✓ Surveillance
Toutes les heures : conscience, fréquence respiratoire, pouls, TA, diurèse, température, cétonurie, glycémie capillaire.
Toutes les 4 heures : ionogramme sanguin, glycémie, réserve alcaline, ECG.

L’insulinothérapie est de l’ordre de 10 unités d’insuline rapide à l’heure en intraveineuse, tant que persiste la cétose. Lors de la disparition de la cétose, le traitement par injection sous-cutanée peut être repris.

L’apport de potassium est essentiel, en effet, la correction de l’acidose et la prescription d’insuline arrêtent la sortie du potassium de la cellule et induisent au contraire une rentrée intracellulaire du potassium. La diurèse osmotique et les éventuels vomissements aggravent l’hypokaliémie. Le potassium doit donc être rajouté dans les perfusions, le plus souvent à partir du 3^e L d’hydratation, dès que la kaliémie atteint 4 mEq/L.

Le traitement de la cause déclenchante est impératif, une antibiothérapie doit être mise en route au moindre doute de cause infectieuse.

● Acidose lactique

Elle s’observe essentiellement lors du non-respect des contre-indications des biguanides : Glucophage®, Stagid® et Glucinan®. Elle est redoutable car elle entraîne le décès dans 50 ‰ des cas. Par précaution, les biguanides doivent être systématiquement arrêtés 2 jours avant toute anesthésie générale et 2 jours avant une radiographie comportant une injection d’iode (urographie intraveineuse, angiographie, scanner avec injection...). En revanche, il n’y a pas lieu d’arrêter les biguanides lors de l’angiographie rétinienne à la fluorescéine. Il est indispensable d’arrêter les biguanides chez un diabétique présentant un syndrome infectieux sévère, un accident cardiovasculaire ou devant être opéré. En cas d’acidose lactique, le malade doit être immédiatement transféré en réanimation pour épuration extrarénale.

Contre-indications des biguanides (Glucophage®, Stagid®, Glucinan®)

Insuffisance rénale (créatininémie > 150 µmol/L ou clairance de la créatinine < 60 mL/min.

Alcoolisme, insuffisance hépatocellulaire.

Insuffisance cardiaque évolutive.

Insuffisance respiratoire.

Apnée du sommeil.

Sida.

Greffe rénale, hépatique ou cardiaque.

Calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft

Clairance de la créatinine (mL/min) = (140 – âge) x (poids en kg)/ créatininémie (µmol/L) x 1,25 chez l’homme.

✓ Règles d’arrêt des biguanides
Deux jours avant une anesthésie générale ou une radio avec injection d’iode.

Aussitôt devant un syndrome infectieux sévère ou devant un accident cardiovasculaire ou respiratoire.

MICROANGIOPATHIE DIABÉTIQUE

La classique triopathie diabétique regroupe la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie diabétique. Il est aujourd’hui prouvé que l’équilibre du diabète, grâce à une insulinothérapie optimisée, permet d’en prévenir l’apparition ou d’en freiner l’évolution.

L’équilibre glycémique grâce à une insulinothérapie optimisée permet de prévenir les complications de microangiopathie et d’en freiner l’évolution.

La survenue et l’évolutivité des complications sont étroitement corrélées à la durée du diabète et au degré d’équilibre glycémique. Lorsque les complications ont déjà évoluées, il n’est pas possible de les faire régresser malgré un équilibre glycémique parfait, on peut du moins en freiner l’aggravation. Il faut cependant être prudent car l’amélioration trop rapide de l’équilibre métabolique peut initialement être responsable d’une aggravation de la neuropathie et de la rétinopathie.

Les risques de rétinopathie et de glomérulopathie ne sont pas équivalents. En effet, près de 50 % des diabétiques insulino dépendants développent une rétinopathie sévère, seulement la moitié d’entre eux présentent une glomérulopathie clinique. L’incidence annuelle de la rétinopathie sévère reste stable, environ 3 % après 20 ans de diabète, celle de la glomérulopathie s’effondre après 20 ans de diabète pour tomber à 3 ‰ après 30 ans d’évolution. Il existe donc des facteurs de protection ou de susceptibilité de l’atteinte glomérulaire. Ces facteurs sont essentiellement d’ordre génétique.

*L’objectif glycémique de prévention de la microangiopathie n’est pas la normoglycémie.
On peut prévenir la microangiopathie sévère grâce à une $HbA_{1C} \leq 7,5 \%$ (N : 4 à 5,6), soit une moyenne glycémique $\leq 1,60$ g/L.*

● **Rétinopathie diabétique**

Elle reste la première cause de cécité dans les pays développés, chez les sujets de 20 à 60 ans, et ce malgré un traitement par photocoagulation au laser dont les indications sont aujourd’hui parfaitement précisées.

Dépistage

La rétinopathie diabétique se développe sans que le malade ne perçoive de symptôme. La baisse de l’acuité visuelle témoigne de lésions très avancées. Tout malade diabétique doit donc être informé sur le risque de rétinopathie et éduqué sur la nécessité du dépistage des lésions rétinienues par l’examen systématique annuel du fond d’œil.

Lors du diagnostic du diabète non insulino dépendant, il existe déjà, dans 10 à 20 % des cas, une rétinopathie diabétique. Il est donc indispensable, dès le diagnostic de diabète non insulino dépendant, d’effectuer une angiographie rétinienne à la recherche de lésion. Dans le cadre du diabète insulino dépendant, où le début est brutal, on peut se contenter, pendant

plusieurs années, d’un simple fond d’œil, l’angiographie rétinienne n’étant généralement proposée qu’après 5 ans d’évolution de la maladie.

Formes cliniques

La rétinopathie diabétique évolue selon deux modes : l’ischémie et l’œdème.

■ L’ischémie se caractérise par les territoires non perfusés vus à l’angiographie, les hémorragies intrarétiniennes, les nodules cotonneux, les anomalies du calibre veineux et les néovaisseaux intrarétiniens, puis prérétiniens, notamment prépapillaires, responsables d’hémorragies intravitréennes. Ces néovaisseaux sont responsables du développement d’une fibrose gliale, qui entraîne un décollement de rétine.

■ L’œdème peut être responsable d’exsudats durs, qui prédominent au pôle postérieur. Une des causes de perte de l’acuité visuelle du diabétique est la maculopathie œdémateuse, dont le développement est corrélé à l’équilibre glycémique et à la pression artérielle diastolique. L’œdème maculaire est plus fréquent au cours des rétinopathies proliférantes. Dans le diabète de type II, il est souvent plus étendu et plus mal toléré, avec une baisse importante de l’acuité visuelle.

Environ 30 % des diabétiques sont atteints d’œdème maculaire après 20 ans d’évolution de la maladie.

Traitement

Il faut souligner avant tout l’importance de la prévention de la rétinopathie diabétique grâce à l’équilibre glycémique, avec une moyenne glycémique inférieure à 1,60 g/L, soit une hémoglobine A_{1C} inférieure ou égale à 7,5 % (N : 4-5,6 %), et le traitement de l’hypertension artérielle (HTA), avec, pour objectif, une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg.

*HTA et microangiopathie
L’HTA aggrave la rétinopathie et la glomérulopathie.
Objectif tensionnel < 130/80 mmHg.*

Enfin, au stade de rétinopathie proliférante débutante, un traitement par laser doit être proposé. La maculopathie œdémateuse doit également bénéficier d’un traitement par laser. Il s’agit parfois d’un traitement difficile lorsque les lésions à photocoaguler se trouvent près de la région fovéolaire.

● **Néphropathie diabétique**

Sa principale manifestation est l’augmentation de l’albuminurie.

Glomérulopathie incipiens

Elle se définit par la microalbuminurie positive. En effet, on parle de glomérulopathie incipiens lorsque l’albuminurie se situe entre 30 et 300 mg/24 h ou 20 à 200 µg/min, ou encore 20 à 200 mg/L. Le recueil des urines peut se faire sur 24 heures, sur la nuit, ou encore sur simple miction. On ne parle de néphropathie incipiens que si cette microalbuminurie est retrouvée au moins à deux dosages. Une microalbuminurie positive ne signifie toutefois pas systématiquement néphropathie incipiens, il faut éliminer d’autres causes de microalbuminurie augmentée : infection urinaire,

✓ **Classification de la rétinopathie diabétique**

Absence de rétinopathie.

Rétinopathie diabétique non proliférante minime, modérée, sévère.

Rétinopathie préproliférante.

Rétinopathie proliférante, débutante, modérée, sévère.

Maculopathie ischémique, œdémateuse focale, œdémateuse diffuse cystoïde, œdémateuse diffuse non cystoïde.

L’examen du fond d’œil doit être demandé systématiquement chaque année par le médecin traitant.

L’angiographie rétinienne est demandée par l’ophtalmologiste.

Elle est systématique lors de la découverte d’un diabète non insulino dépendant.

Elle est effectuée environ 5 ans après le début du diabète insulino dépendant.

Elle est demandée à titre systématique tous les 3 ans environ, lorsque le fond d’œil est normal.

✓ *Demande d’examen ophtalmologique, renseignements à fournir*

Date du début du diabète.

Qualité de l’équilibre glycémique : bon, moyen, mauvais, très mauvais.

Pression artérielle : traitement éventuel.

Existence ou non d’une néphropathie.

Programmation d’une grossesse ou contraception à préciser.

Conseils au diabétique qui va en consultation d’ophtalmologie

L’examen ne nécessite pas d’être à jeun.

S’y rendre par les transports en commun ou accompagné, en effet, il est difficile de conduire pupilles dilatées.

Se munir de lunettes de soleil pour atténuer l’éblouissement.

Il arrive que l’injection de fluorescéine provoque des nausées, il faut le signaler dans la mesure où il est possible d’atténuer ces symptômes (Primpéran®...).

Après l’examen, les urines sont fluorescentes, le produit y est éliminé.

Comment apprécier la qualité de l’examen ophtalmologique ?

Le fond d’œil doit avoir été examiné après dilatation pupillaire.

Le compte rendu doit être détaillé et préciser l’état de la macula.

L’indication ou non d’une angiographie doit être précisée.

La tension oculaire doit avoir été mesurée.

Les cinq stades de la néphropathie diabétique
✓ *Stade 1 : néphropathie fonctionnelle.*
Augmentation de la taille des reins et du volume glomérulaire.
Augmentation de la filtration glomérulaire de 20 à 40 %.
TA normale.
Microalbuminurie normale.
✓ *Stade 2 : lésions rénales histologiques sans traduction clinique.*
✓ *Stade 3 : néphropathie incipiens.*
Augmentation de la filtration glomérulaire.
Augmentation de l’albuminurie supérieure à 20 µg/min.
Augmentation annuelle de la pression artérielle de 3 à 4 mmHg.
✓ *Stade 4 : néphropathie clinique.*
Dépôts mésangiaux nodulaires diffus.
Hyalinose artériolaire.
Diminution de la filtration glomérulaire.
Protéinurie croissante.
HTA supérieure à 140/90 mmHg.
✓ *Stade 5 : insuffisance rénale terminale.*
Obstruction glomérulaire.
Filtration glomérulaire inférieure à 10 mL/min.
HTA volodépendante.
✓ *Néphropathie incipiens*
Microalbuminurie supérieure à 20 µg/min, à plusieurs reprises, en-dehors de toute autre pathologie néphrologique (lithiases rénales, infection urinaire...).
✓ *Traitement*
Équilibre parfait du diabète.
Hémoglobine A_{1C} (inférieure à 7,5 %).
Inhibiteurs de l’enzyme de conversion.
Éventuellement, régime hypoprotidique 0,8/kg/j.
✓ *Données épidémiologiques*
Treize pour cent des dialysés en France sont diabétiques.
Trente pour cent des dialysés aux Étas-Unis, dans les pays scandinaves et à la Réunion sont diabétiques.
Soixante à quatre-vingts pour cent des diabétiques dialysés sont des diabétiques non insulinodépendants.

lithiase rénale, déséquilibre aigu du diabète... En cas de néphropathie incipiens, le plus souvent, il existe une rétinopathie diabétique associée, la pression artérielle quant à elle est normale mais commence déjà à s’élever. Devant une néphropathie incipiens, il faut rechercher un équilibre parfait du diabète, traiter par inhibiteurs de l’enzyme de conversion pour protéger le

rein, et obtenir une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg. Chez le diabétique non insulinodépendant âgé de plus de 50 ans, la microalbuminurie élevée n’a pas la même signification que chez le diabétique insulinodépendant ou lorsque le diabétique non insulinodépendant est jeune, âgé de moins de 30 ans. En effet, chez le diabétique non insulinodépendant de plus de 50 ans, la microalbuminurie positive doit être considérée comme un marqueur de risque vasculaire avec risque de mortalité coronarienne dans les 10 ans multiplié par trois.

Glomérulopathie patente

On parle de néphropathie diabétique patente lorsque l’albuminurie dépasse 300 mg/24 h. En règle, il existe une rétinopathie diabétique associée, le plus souvent sévère. S’il n’en existe pas, il y a lieu de demander l’avis d’un néphrologue, qui décidera éventuellement d’une ponction biopsie rénale pour confirmer le diagnostic. Il faut bien sûr vérifier avant l’absence d’autres pathologies uronéphrologiques (la taille des reins est normale et l’échographie ne révèle pas d’anomalie des voies urinaires en cas de néphropathie diabétique). Au stade de néphropathie patente, la clairance glomérulaire décroît inexorablement, avec une moyenne de 1 mL/min/mois, ce qui mène à l’épuration extrarénale en 7 ans environ. Cette évolution inexorable peut être ralentie grâce au traitement antihypertenseur, avec, pour objectif, une pression artérielle inférieure à 140/90 mmHg. Les inhibiteurs de l’enzyme de conversion sont actuellement les antihypertenseurs de référence en cas de néphropathie diabétique. En cas de néphropathie sévère, il existe un risque important d’hypoglycémie, il faut donc être prudent et ne rechercher qu’un équilibre glycémique acceptable, avec une glycémie moyenne inférieure à 2 g/L. Sur le plan diététique, il est souhaitable de proposer un régime modérément hypoprotidique, c’est-à-dire de la viande et du fromage à un repas sur deux seulement. La correction de l’hyperlipidémie est également souhaitable, soit par fibrates, soit par inhibiteur de l’HMG Co-A (hydroxy-36 méthyl glutaryl coenzyme A réductase). Il faudra bien sûr éviter les médicaments néphrotoxiques et être très prudent si une radiographie avec injection de produit iodé est nécessaire. Chez le diabétique non insulinodépendant, les biguanides sont formellement contre-indiqués dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min, quant aux sulfamides, le seul autorisé reste le Glibénèse® lorsque la clairance devient inférieure à 50 mL/min, en raison de sa demi-vie courte.

Lorsque la clairance est inférieure à 30 mL/min, les antidiabétiques oraux sont formellement contre-indiqués, et l’insulinothérapie est le seul traitement possible.

Infections urinaires

Leur diagnostic repose sur l’examen cytot bactériologique des urines (ECBU). Une concentration égale ou supérieure à 10⁵ germes/mL affirme l’infection urinaire, les leucocytes altérés affirment la pyurie. L’antibiogramme doit toujours être effectué, le traitement doit comporter une antibiothérapie pendant 8 jours avec contrôle de la normalisation de l’ECBU. Douleurs lombaires, fièvre ou récède avec le même germe doivent faire suspecter une atteinte parenchymateuse rénale. Chez l’homme,

il faut rechercher une prostatite qui nécessitera un traitement antibiotique adapté d’au moins 4 semaines.

✓ *Urographie intraveineuse et infection urinaire*
Elle est indispensable chez les femmes de plus 50 ans présentant des infections urinaires récidivantes, et chez l’homme.
✓ *Diagnostic de pyélonéphrite aiguë*
Devant une infection urinaire avec douleurs lombaires et fièvre, l’examen approprié pour porter le diagnostic de pyélonéphrite, semble être celui de la tomomodensitométrie avec injection d’iode, suivi de clichés urographiques.
✓ *Néphropathie due au produit de contraste iodé*
Lorsque la créatinine est supérieure à 135 µmol/L, il existe un risque d’insuffisance rénale aiguë lors d’injection de produits iodés.

<i>Créatinine</i>	<i>Incidence</i>
<i>< 135 µmol/L</i>	<i>environ 0</i>
<i>entre 135 et 180 µmol/L</i>	<i>50 %</i>
<i>entre 180 et 360 µmol/L</i>	<i>75 %</i>
<i>≥ à 360 µmol/L</i>	<i>95 %</i>
✓ <i>Précautions à prendre pour réaliser une radiographie avec injection de produit de contraste iodé chez un diabétique</i>	
<i>Vérifier la créatininémie.</i>	
<i>Arrêter, si possible avant l’examen, les diurétiques, les inhibiteurs de l’enzyme de conversion, les médicaments néphrotoxiques types anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et aminosides. Ne les reprendre qu’après contrôle de la créatininémie 48 heures après l’examen.</i>	
<i>Les biguanides (Glucophage®, Stagid® et Glucinan®) doivent être impérativement arrêtés 48 heures avant, jusqu’à 48 heures après l’examen.</i>	

Hydrater le malade selon la fonction rénale. Si la fonction rénale est anormale, il convient de perfuser 1 L de sérum physiologique isotonique 8 à 12 heures avant l’examen, et 500 mL dans les 3 heures qui suivent l’examen.
Chez le DID, le sérum physiologique sera remplacé par du G5 lors du départ du malade à l’examen, l’insuline retard sera normalement injectée.

● **Neuropathie diabétique**

Sa survenue dépend de l’équilibre glycémique et de la durée du diabète.

L'âge supérieur à 50 ans, le sexe masculin et la grande taille sont des facteurs de susceptibilité.

Mononeuropathies et mononeuropathies multiples

On distingue cruralgie et meralgie paresthésique au niveau des membres inférieurs, et atteinte des nerfs oculomoteurs, plus particulièrement du 3 et du 6. Lors de l'atteinte du 3, la réactivité pupillaire est normale. Quant à l'amyotrophie diabétique proximale, elle survient essentiellement chez les diabétiques non insulinodépendants de plus de 50 ans. Le pronostic de ces atteintes est en général bon, quelle que soit la nature du traitement.

Polyneuropathies diabétiques

Elles sont beaucoup plus fréquentes. Leur topographie est habituellement distale, en chaussettes, avec, rarement, atteinte des membres supérieurs. Les réflexes sont abolis, plus particulièrement les achilléens, la sensibilité profonde est altérée, avec diminution de la sensibilité vibratoire au diapason ; il existe des troubles de la sensibilité superficielle tactile, thermique et douloureuse. Enfin, on observe une perte

✓ *L'électromyogramme est le plus souvent inutile pour le diagnostic et la surveillance de la neuropathie diabétique, car il ne permet pas d'explorer les fibres de la douleur.*
✓ *Traitement de la gastroparésie diabétique*
Fractionnement des repas en évitant les aliments riches en fibres.
Médicaments prokinétiques : Primpéran®, Motilium®, Prepulsid®, Érythrocine® (250 mg per os avant les repas).
NB : l'association Érythrocine®-Prepulsid® est formellement contre-indiquée en raison d'un risque d'allongement de l'espace QT.
✓ *Causes de diarrhée chez le diabétique*
Prise de biguanides.
Pancréatite chronique.
Hyperthyroïdie.
Maladie cœliaque.
Diarrhée diabétique impérieuse, postprandiale évoluant par poussées de quelques jours avec retour à un transit normal, voire constipation.
✓ *Traitement de la diarrhée diabétique*
Antibiotiques à large spectre (cyclines ou amoxycilline).
Métronidazole : Flagyl®.
Ralentisseurs du transit, lopéramide : Imodium®.
Chélateur des sels biliaires : Questran®.
✓ *Médicaments aggravant l'impuissance*
Bêta-bloquants, diurétiques et autres antihypertenseurs.
Fibrates.
Médicaments à visée neuropsychique.

de la sensibilité à la douleur, qui joue un rôle essentiel dans la pathogénie des ulcérations trophiques du pied.

Neuropathie végétative

■ *Manifestations cardiovasculaires et sudorales*

On peut dépister précocement une dénerivation cardiaque parasympathique par étude des variations de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde, lors de la manœuvre de Valsalva et lors du passage de la position couchée à la position debout. L'hypotension orthostatique témoigne d'une dénerivation sympathique périphérique.

■ *Manifestations urogénitales*

L'impuissance atteindrait 30 % des diabétiques. Elle peut toutefois être exclusivement d'origine psychique. L'atteinte vésicale est fréquente, on retrouve une altération de la débitmétrie urinaire.

La gastroparésie diabétique peut se traduire par des troubles digestifs postprandiaux immédiats, avec sensation de satiété, pesanteur épigastrique, nausées, éructations malodorantes. L'achlorhydrie qui l'accompagne peut favoriser une pullulation microbienne participant à la pathogénie de la diarrhée diabétique.

Traitement de la neuropathie diabétique

Il repose tout d'abord sur l'équilibre du diabète aussi parfait que possible, par multi-injections d'insuline, voire même par pompe à insuline. Pour le traitement de la douleur, des antalgiques banals ou les AINS peuvent être utilisés. Ensuite, les antiépileptiques sont proposés, surtout efficaces en cas de douleur fulgurante. Certains antidépresseurs ont un effet antalgique.

✓ *Traitement de la douleur des neuropathies diabétiques douloureuses*
Rechercher le meilleur équilibre possible du diabète, si besoin est avec insulinothérapie par multi-injections, voire pompe à insuline.
Utilisation d'antalgiques usuels (paracétamol, acide salicylique, AINS).
Utilisation d'antidépresseurs tricycliques en commençant par une posologie de 10 à 25 mg/j le soir, avec augmentation progressive des doses.
La dose d'entretien efficace se situe habituellement entre 50 et 100 mg/j, en respectant les contre-indications : bloc auriculoventriculaire du 2^e degré, hypotension orthostatique symptomatique, adénome prostatique avec risque de rétention aiguë d'urines, glaucome à angle fermé.
Utilisation d'antidépresseurs non tricycliques, qui ont moins d'effets secondaires.
Utilisation d'anticonvulsivants type TégrétoI®, Di-hydan®, et surtout Rivotril®, dont la posologie doit être adaptée à partir d'une dose de départ de 0,5 mg/j.

COMPLICATIONS MACROANGIOPATHIQUES

Soixante-quinze pour cent des diabétiques décèdent des complications de l'athérosclérose.

● **Particularités cliniques de la macroangiopathie diabétique**

La survenue d'une athérosclérose précoce s'observe essentiellement dans deux situations cliniques.

■ Chez les diabétiques insulinodépendants ou non, atteints d'une glomérulopathie diabétique, elle-même, le plus souvent, associée à une rétinopathie sévère. Chez ces patients, parallèlement à l'albuminurie supérieure à 300 mg/24 h et au déclin progressif de la fonction glomérulaire, on constate une HTA, une dyslipidémie et une tendance thrombogène. L'ensemble constitue une véritable angiopathie maligne. L'atteinte rénale multiplie par dix les risques de mortalité coronarienne et d'amputation des membres inférieurs chez ces patients.

■ Chez les diabétiques non insulinodépendants avec obésité androïde d'aspect pseudo-cushingoïde. Chez les femmes, l'obésité androïde correspond à un rapport taille/hanches > 0,80, chez l'homme, ce rapport est > 0,95. Ces patients présentent une graisse viscérale importante par contraste, avec une graisse sous-cutanée abdominale peu développée, une HTA sévère, une dyslipidémie (triglycérides élevés, HDL-cholestérol diminué) et un risque d'insuffisance coronaire très élevé.

● **Particularités des complications de l'athérosclérose chez le diabétique**

La mortalité liée à l'athérosclérose est multipliée par deux chez le diabétique par rapport au non diabétique.

■ Les accidents vasculaires cérébraux entraînent plus souvent des micro-infarctus responsables de lacunes, en particulier s'il existe une HTA.

■ L'ischémie myocardique est deux à trois fois plus souvent indolore, sans toutefois être asymptomatique.

Il faut penser à un infarctus du myocarde chez le diabétique devant : des troubles digestifs, avec parfois douleurs épigastriques, une asthénie importante, une dyspnée d'effort, des troubles du rythme cardiaque, un déséquilibre inexpliqué du diabète, une simple baisse de la pression artérielle.

L'infarctus du myocarde est souvent responsable d'une insuffisance cardiaque séquellaire chez le diabétique, en particulier chez la femme.

Le traitement de l'infarctus ne diffère pas de celui des non diabétiques. Les antidiabétiques oraux sont arrêtés et remplacés par l'insuline, au moins transitoirement, avec un objectif glycémique de 1,60 g/L environ.

■ L'artérite des membres inférieurs : la claudication intermittente est souvent absente en raison d'une

neuropathie associée. L'artérite des membres inférieurs se caractérise chez le diabétique par sa topographie.

Topographie de l'artérite des membres inférieurs chez le diabétique. Dans un tiers des cas, elle est proximale, corrélée aux facteurs de risques classiques (HTA, hyperlipidémie, tabac). Dans un tiers des cas, elle est distale, au-dessous du genou. Dans un tiers des cas, elle est globale.

Toutefois, même lorsque l'artérite est distale, une artère au-dessous de la cheville reste le plus souvent perméable.

La palpation d'un pouls pédieux n'élimine pas l'existence d'une artérite sévère des axes jambiers sus-jacents. En cas d'artérite, il ne faut jamais faire d'amputation, même a minima, sans exploration vasculaire (mesure de la TcPO₂, doppler, artériographie). Il est en effet indispensable d'évaluer les possibilités de revascularisation.

- **Prévention de la macroangiopathie**
Elle repose sur le traitement des facteurs de risque.
 - Recherche d'un bon équilibre glycémique avec un objectif probablement plus strict que pour la prévention de la microangiopathie (moins de 1,20 g/L avant les repas, moins de 1,40 g/L 2 heures après les repas). L'exercice physique et les biguanides (en l'absence de contre-indication) doivent permettre d'améliorer l'insulinorésistance.

Objectifs lipidiques chez le diabétique adulte
LDL-cholestérol < 1,30 g/L.
Triglycérides < 1,50 g/L.
HDL-cholestérol > 0,35 g/L chez l'homme.
> 0,40 g/L chez la femme.
Traitement de l'hypertriglycéridémie chez le diabétique :
Équilibre du diabète.
Réduction pondérale.
Activité physique.
Diminution voire arrêt des boissons alcoolisées.
Fibrates
NB : chez l'insuffisant rénal, les fibrates doivent être prescrits avec prudence en raison du risque de néphrotoxicité.
Les inhibiteurs de l'HMG Co-A peuvent être prescrits, en surveillant les transaminases et les créatine-kinases, compte tenu du risque de rhabdomyolyse.

- Arrêt de l'intoxication tabagique. Une aide antitabac peut être proposée, mais sous-entend la prise de décision du patient d'arrêter de fumer.
- Diminution des boissons alcoolisées.
- Traitement d'une dyslipidémie.
- Traitement de l'HTA

L'HTA est deux fois plus fréquente chez le diabétique que chez le non diabétique.

Chez le diabétique insulinodépendant, la pression artérielle s'élève progressivement vers les valeurs hautes de la normale, parallèlement à l'apparition de la microalbuminurie (néphropathie incipiens). Le traitement est indispensable dès ce stade, l'objectif est d'obtenir une pression artérielle inférieure à 130/85 mmHg.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont un rôle spécifique de protection néphronique et sont les antihypertenseurs de première intention chez les DID présentant une néphropathie incipiens.

Au stade de néphropathie patente, on associe plusieurs antihypertenseurs, dont toujours un diurétique de l'anse. L'objectif est alors une pression artérielle inférieure à 140/90 mmHg.

Au stade de néphropathie patente, le traitement peut être gêné par une hypotension orthostatique nécessitant une répartition des prises dans le nyctémère. L'objectif est alors une pression artérielle en position assise inférieure à 130/80 mmHg, sans malaise orthostatique.

Chez le diabétique non insulinodépendant, il s'agit le plus souvent d'une HTA essentielle.

Actuellement, l'association IEC-inhibiteurs calciques (Ica) est très utilisée, ils n'ont pas d'effets métaboliques

délétères. Les bêtabloquants gardent leur indication en cas d'insuffisance coronarienne. Les diurétiques à faible dose n'ont pas d'effets métaboliques délétères. Ils doivent être systématiques dans toute prescription comportant trois antihypertenseurs en raison de leur grande synergie.

✓ **Traitement de l'HTA chez l'obèse diabétique ou intolérant aux hydrates de carbone**
Mesures hygiénodietétiques.
Activité physique. Une heure par jour ou, à défaut, trois à quatre fois par semaine.
Antihypertenseurs métaboliquement neutres : µ1-bloquants, IEC, Ica.
✓ **Effets secondaires des antihypertenseurs particulièrement redoutés chez les diabétiques**
Risque d'insuffisance coronaire : dihydralazine (Népressol®), prazosine (Minipress®, Alpress®).
Risque d'aggravation de l'hypoglycémie : bêtabloquants non cardiosélectifs.
Risque d'hypotension orthostatique : diurétiques, antihypertenseurs centraux, vasodilatateurs.
Risque d'hyperkaliémie : diurétiques épargneurs de potassium, bêtabloquants non cardiosélectifs, IEC.
Aggravation d'une insuffisance cardiaque : bêtabloquants, vérapamil (Isoptine®), benzothiazépine (Tildiem®).
Œdème des membres inférieurs : dihydropyridines. Attention chez les diabétiques à risque podologique !
Insuffisance rénale aiguë : IEC (et inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II) en cas d'hypovolémie et de sténose bilatérale des artères rénales.
Toux : IEC.
Constipation, pollakiurie : Isoptine®, Tildiem®.
Impuissance : tous les antihypertenseurs.
Aggravation d'une artérite des membres inférieurs : bêtabloquants non cardiosélectifs.

Claude Sachon : Diabétologue.
André Grimaldi : Diabétologue.
Agnès Heurtier : Chef de clinique-assistant.

Service de diabétologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Sachon, A Grimaldi et A Heurtier. Complications du diabète. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-0850, 1998, 7 p

R É F É R E N C E S

[1] Brownlee M, King G. Chronic complications of diabetes. <i>Endocrinol Metab Clin North Am</i> 1996 ; vol 25	[5] The diabetes control and complications trial research group. The effect of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. <i>N Engl J Med</i> 1993 ; 329 : 977-986
[2] Clark C, Lee A. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. <i>N Engl J Med</i> 1995 ; 332 : 1210-1217	[6] The relationship of glycemic exposure (HbA 1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. <i>Diabetes</i> 1995 ; 44 : 968-983
[3] Grimaldi A, Sachon C, Bosquet F. Les diabètes : comprendre pour traiter. Paris : Médicales internationales, 1995	
[4] Tchobroutsky G, Slama G, Assan R, Freychet P. Traité de diabétologie. Paris : Pradel, 1990	

CONSULTATION D'ANESTHÉSIE

S AUSSET, D BENHAMOU

Obligatoire depuis 1994, la consultation d'anesthésie est un moment fondamental du processus de prise en charge des patients chirurgicaux. C'est en effet à l'issue de cette consultation que sont déterminés non seulement la stratégie anesthésique mais aussi les autres volets du champ d'action des anesthésistes : la maîtrise de certains risques opératoires (hémorragique, thrombotique, septique), l'analgésie postopératoire, mais aussi l'anticipation de la phase postopératoire et de ses complications éventuelles. Une telle planification ne peut être envisagée qu'après une évaluation préopératoire rigoureuse et éventuellement une préparation spécifique de certains patients. Enfin, une information précise et un consentement éclairé sur les modalités de l'anesthésie et ses suites ne peuvent être fournis qu'une fois l'état préopératoire du patient exactement évalué et la période périopératoire planifiée.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : anesthésie, gestion du risque, médecine périopératoire.

INTRODUCTION

Si le but de la consultation chirurgicale est d'obtenir la suppression d'une pathologie donnée, celui de la consultation d'anesthésie reste plus confus tant dans l'esprit des patients que dans celui des autres praticiens. Ceci d'autant plus que l'anesthésie n'est pas un but en soi mais n'est qu'une action réversible destinée à rendre possible un acte médical ou chirurgical. Dans cette optique, le but de cette consultation devrait donc être de planifier les modalités pratiques de la technique anesthésique la plus adaptée à la réalisation de l'acte chirurgical tout en préservant la sécurité du patient au cours de cet acte. Ce souci de sécurité a conduit à la réalisation de très nombreuses études sur la mortalité « liée à l'anesthésie » ; ces études ont permis d'une part d'identifier un certain nombre de « morts évitables » liées à certaines complications de l'acte anesthésique et d'autre part ont conduit à une réflexion poussée sur le devenir des patients dans les suites des actes chirurgicaux. De cette démarche, trois conclusions majeures ressortent :

- les complications graves périopératoires peuvent être réduites par un environnement technique performant et une planification des difficultés anesthésiques et chirurgicales ;
- le devenir des patients « à risque » est intimement lié au déroulement de la période périopératoire, à la survenue de complications postopératoires et à leur gestion médicale ;
- la mortalité et la morbidité survenant dans les heures ou les jours après un acte chirurgical (c'est-à-dire précoces) sont en partie déterminées à l'avance par une évaluation préopératoire rigoureuse. Plus récemment, des travaux encourageants ont laissé entrevoir que les patients opérés et à haut risque chez lesquels les

complications périopératoires avaient été évitées maintenaient cet avantage en termes de survie, également à moyen et long terme [19, 27].

Ces conclusions ont conduit à l'élaboration d'un cadre réglementaire définissant les conditions de déroulement de l'anesthésie et notamment l'organisation de la consultation d'anesthésie [6]. Elles ont également introduit l'idée que si la portée d'un acte chirurgical ne peut être évaluée indépendamment de l'état de santé du patient, son devenir est intimement lié au déroulement de la période périopératoire. Le concept de « médecine périopératoire » découle de cette nécessité d'optimiser l'état des patients tant en pré- qu'en postopératoire. Les médecins anesthésistes en sont les principaux acteurs et la consultation d'anesthésie en est l'une des pierres angulaires.

POURQUOI UNE CONSULTATION D'ANESTHÉSIE ?

La consultation d'anesthésie a pour but de planifier les tâches de l'anesthésiste et d'anticiper ses difficultés. Les buts de la consultation d'anesthésie correspondent donc à ce que l'on est en droit d'attendre d'un anesthésiste en 2002 : assurer non seulement la sécurité anesthésique mais aussi la sécurité opératoire, organiser et surveiller l'analgésie, prévenir et gérer les complications postopératoires, et enfin réaliser l'information du patient.

RÉDUIRE LES RISQUES

La sécurité du patient au bloc opératoire est en partie sous la responsabilité du médecin

anesthésiste. Celle-ci comprend tout autant l'anticipation et la maîtrise des complications des techniques anesthésiques ou chirurgicales (en particulier hémorragie) que le traitement d'un état pathologique intercurrent.

● Risques liés à l'anesthésie

On désigne par accident d'anesthésie une complication directement due à l'acte anesthésique et non imputable à une pathologie préexistante. Ces accidents surviennent pendant ou peu de temps après l'anesthésie et sont principalement dus à deux types d'étiologie : défaillance respiratoire et allergie [4, 33]. Le dépistage de l'intubation difficile et l'évaluation du statut allergique sont donc deux éléments fondamentaux de la consultation d'anesthésie.

Accès aux voies aériennes supérieures Dépistage de l'intubation difficile

Les accidents respiratoires représentent les deux tiers des accidents peranesthésiques. Ces complications conduisent à la mort ou à des séquelles neurologiques postanoxiques dans 85 % des cas [33]. Ces accidents graves sont dus la plupart du temps à une ventilation inadaptée ou à un défaut de contrôle des voies aériennes (tableau I). Ainsi, en France, la responsabilité directe ou indirecte de l'intubation difficile est retrouvée dans un tiers des accidents d'anesthésie, ce qui en fait la première cause de morbidité et de mortalité peranesthésiques [3]. De plus, dans 15 à 30 % de ces accidents, cette intubation difficile n'avait pas été prévue [3].

La prédiction de l'intubation difficile est donc le préalable indispensable à la stratégie de prise en charge des voies aériennes supérieures car elle permet de prévoir une technique anesthésique adaptée (anesthésie locorégionale, anesthésie avec maintien d'une ventilation spontanée...) ou une

Tableau I. – Principales causes des accidents liés à l’anesthésie (ASA Closed Claims Study, 1991).

Causes	Nombre	% du total n = 2046
Respiratoire	762	37
Ventilation inappropriée	237	12
Intubation difficile	237	12
Intubation œsophagienne	113	6
Inhalation	56	3
Obstruction des voies aériennes	56	3
Bronchospasme	40	2
Autres	130	6
Accidents liés à l'équipement	191	9
Cardiovasculaire	123	6
Erreur de drogue ou de dose	84	4

technique de contrôle des voies aériennes supérieures particulière (fibroscopie, ventilation transtrachéale...).

À l'anamnèse, les conditions d'intubation lors des précédentes anesthésies sont recherchées, de même que les pathologies ou antécédents pouvant modifier l'exposition glottique : antécédents de chirurgie maxillofaciale, maladie rhumatismale limitant la mobilité de l'articulation atloïdo-occipitale, cancer otorhinolaryngologique... Une sténose trachéale est évoquée en cas d'antécédents d'intubation prolongée ou de trachéotomie.

Outre des séquelles de chirurgie maxillofaciale ou une dysmorphie faciale, l'examen clinique recherche les éléments validés comme étant prédictifs d'une intubation difficile [3] : un cou court, une proéminence des incisives, une petite ouverture de bouche ou une obésité.

Un examen oropharyngé est pratiqué afin de déterminer la classe de Mallampati du patient [16]. Modifiée par Samsoon et al, la classification de Mallampati permet de prédire la qualité de la laryngoscopie en fonction de la visualisation des structures oropharyngées [16]. La mobilité du rachis cervical est appréciée de même que celle de l'articulation atloïdo-occipitale par la mesure de la distance thyromentonnière. Les performances de ces différents signes varient selon la population étudiée. Ainsi, le plus usité d'entre eux, le signe de Mallampati, a une sensibilité et une valeur prédictive positive élevées dans l'étude princeps qui n'ont pas été retrouvées par la suite dans d'autres études [3]. Malgré tout, ces études retrouvaient une bonne sensibilité et une bonne spécificité au signe de Mallampati. L'association de plusieurs signes prédictifs d'intubation difficile permet d'améliorer la spécificité de l'examen clinique [10], expliquant pourquoi certains ont mis au point des scores incluant plusieurs critères. Ces scores ne semblent cependant pas plus performants que la combinaison de la classification de Mallampati avec la distance thyromentonnière et l'ouverture de bouche [3].

Les examens paracliniques (en particulier les radiographies de la face et du cou) ne font pas partie des examens de routine de dépistage de l'intubation difficile [3]. Ces examens morphologiques peuvent être utiles dans la pathologie rhumatologique ou neurochirurgicale.

Certains contextes cliniques particuliers rendent plus fréquente l'intubation difficile. C'est le cas, par exemple, du diabète qui peut entraîner une ankylose de l'articulation temporomaxillaire. Celle-ci est prévisible par le « signe du prieur », c'est-à-dire par l'impossibilité d'étendre les mains lors du signe de la

prière en raison d'une ankylose des articulations interphalangiennes. Une pathologie cervicofaciale peut modifier les rapports anatomiques et provoquer une immobilité, désirée ou non, du rachis cervical, comme dans le cas du polytraumatisé porteur d'un collier cervical.

Prédiction du risque allergique

Les curares sont les principales substances mises en cause lors des accidents allergiques et sont responsables d'environ deux tiers des chocs anaphylactiques. Le latex est la deuxième substance la plus fréquemment mise en cause, et la fréquence des accidents allergiques dus à cette substance a significativement augmenté au cours des dix dernières années. La fréquence des accidents allergiques aux morphiniques et aux hypnotiques est très faible malgré une très large utilisation [29]. La consultation d'anesthésie permet de rechercher un antécédent d'allergie vraie, mais aussi de reconnaître des groupes à risque. Cette enquête allergique ne permet de proposer une conduite préventive que dans de très rares cas mais peut conduire à la réalisation d'un bilan allergologique [29] afin d'identifier avec certitude le ou les allergènes. Si le produit en cause est connu, il doit naturellement être écarté du protocole anesthésique. Dans le cas contraire, une consultation d'allergoanesthésie permet de tester les produits suspects. En cas d'urgence, il est recommandé d'éliminer les curarisants, d'opter si possible pour une technique d'anesthésie locorégionale et d'utiliser du matériel sans latex naturel [29].

L'allergie aux curares peut être observée même en l'absence d'antécédents anesthésiques, donc de contact avec un curarisant. Ceci est retrouvé chez 30 % des patients ayant fait un choc anaphylactique aux curares. On pense que ces patients se sont sensibilisés lors de contacts répétés avec des produits contenant des radicaux ammoniums quaternaires tels que les produits ménagers. C'est ainsi qu'un patient allergique aux curares conservera sa vie durant un taux d'anticorps élevé et des tests cutanés positifs, confirmant ainsi que son système immunitaire est perpétuellement stimulé [29].

L'existence de signes cliniques d'intolérance au latex (prurit de contact, œdème...) doit faire réaliser un bilan allergologique. L'exposition professionnelle au latex (professions médicales) conduit à une prévalence d'allergie au latex estimée entre 6 à 10 %. Des signes cliniques d'intolérance doivent donc toujours être recherchés dans ce cas. Une prévalence de 40 à 60 % de sensibilisation au latex a été retrouvée chez les enfants atteints de

malformations urogénitales (spina bifida) en raison des sondages multiples et des interventions itératives dont ils ont été l'objet [29].

Certaines allergies croisées sont évocatrices d'une allergie au latex. En effet, certaines protéines allergisantes (hévimines A et B) sont des lysozymes trouvés dans de nombreux végétaux (pollens, figes) et certains fruits exotiques (banane, avocat, kiwi, châtaigne...). Ces réactions croisées existeraient dans 50 % des cas d'allergie au latex [29].

Risques liés à l'acte opératoire

Risque hémorragique

Dans une enquête récente réalisée dans un centre hospitalier pluridisciplinaire français, les hémorragies peropératoires étaient responsables de 30 % de la mortalité précoce liée à l'anesthésie [7]. Pour être traitées efficacement, les complications hémorragiques doivent être anticipées lors de la consultation d'anesthésie. Il est en effet possible d'estimer le saignement prévisible pour une intervention donnée, de déterminer pour chaque patient un seuil transfusionnel, de rechercher des troubles de coagulation et de planifier la transfusion.

L'estimation du saignement périopératoire prévisible est basée au mieux sur des enquêtes réalisées dans l'établissement ou à défaut sur l'expérience de l'anesthésiste [22]. Le praticien, en décidant d'un seuil transfusionnel adapté à l'état de santé du patient et en connaissant son hématocrite, peut déterminer le saignement maximal envisageable sans recours à la transfusion. Ainsi, en appliquant la formule de Mercuriali [20], un homme de 80 kg entrant à l'hôpital avec un hématocrite de 45 %, chez lequel on admet pouvoir tolérer un hématocrite de 30 %, peut perdre, sans nécessiter de transfusion :

saignement tolérable (en mL de globules rouges) = VST × {Hte % initial (j-1) - Hte % final (j+5)} où VST est le volume sanguin total (70 mL/kg chez l'homme et 65 mL/kg chez la femme)

saignement tolérable = (70 mL × 80) × [(45-30)/100] = 840 mL de globules rouges

Un concentré de globules rouges (CGR) ayant un volume moyen de 250 mL et un hématocrite moyen de 60 % ; 1 CGR = (250 × 60 %) = 150 mL de globules rouges ; le patient peut donc tolérer sans nécessiter de transfusion à peu près 2 500 mL de sang à 30 % d'hématocrite ou encore entre 5 et 6 CGR. Si l'on estime le saignement périopératoire supérieur à ce chiffre et si le patient peut le tolérer, il faut envisager une transfusion autologue programmée (TAP). Dans certaines situations, l'injection d'érythropoïétine recombinante peut améliorer le nombre et les possibilités de prélèvements d'un programme de TAP [12], voire être mise en œuvre sans TAP. Dès qu'une transfusion périopératoire paraît possible, un bilan prétransfusionnel minimal doit être prescrit (détermination du groupe sanguin et recherche d'agglutinines irrégulières) ; ce bilan ne doit en aucun cas être systématique, un grand nombre d'actes chirurgicaux chez des patients sans antécédents ne comportant aucun risque hémorragique.

La recherche d'un trouble de coagulation est basée sur l'interrogatoire bien plus que sur la prescription de tests de coagulation [15], ceux-ci étant réservés à des situations particulières (pathologie connue de l'hémostase, traitement anticoagulant, enfant avant l'âge de la marche...). En effet, la

prescription systématique de tests biologiques ne permet pas de prédire les complications hémorragiques périopératoires chez des patients dont ni l'interrogatoire ni l'examen clinique ne sont évocateurs d'une anomalie de l'hémostase^[15]. L'arrêt des médicaments interférant avec l'hémostase est une situation délicate devant être discutée au cas par cas selon le potentiel hémorragique de l'intervention et le risque lié à l'arrêt du traitement. L'anesthésiste joue alors souvent le rôle d'intermédiaire entre le patient, le chirurgien et le cardiologue et est en général conduit à prendre la décision en cas de situation difficile.

Risque thrombotique

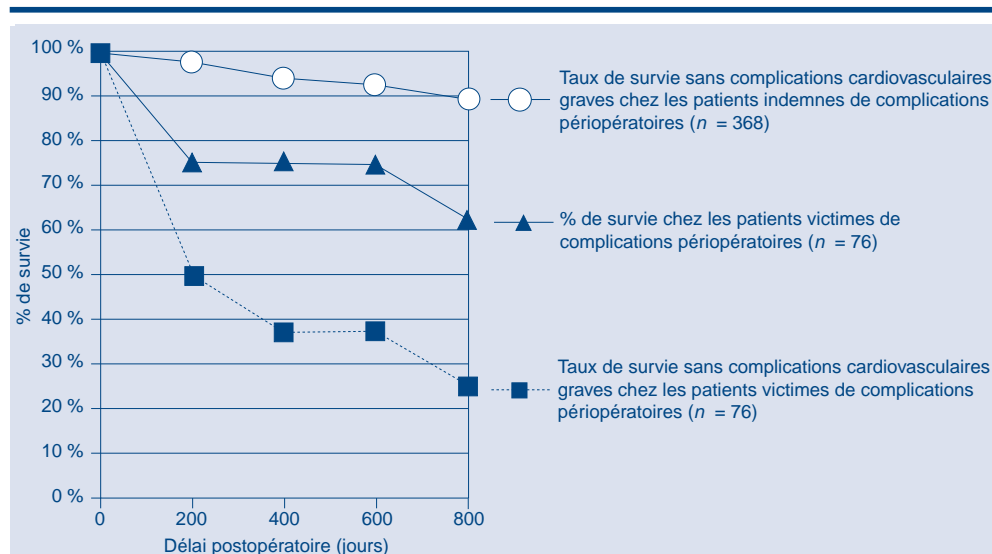
La période périopératoire est à haut risque thrombotique. À chaque acte chirurgical correspond un niveau de risque différent (risque chirurgical). Le risque chirurgical peut de plus varier selon l'opérateur et le centre. Ces différences sont d'ordre technique, comme la durée et le degré de luxation de hanche lors de l'arthroplastie de hanche ou la pose et la repose du garrot en fin d'arthroplastie de genou^[2]. À ce risque thrombotique lié à l'acte opératoire, s'ajoute le risque lié à la pathologie du patient. En orthopédie, seul l'âge apparaît comme facteur indépendant, parfois associé au sexe et à l'obésité. En revanche, en chirurgie digestive, les facteurs liés au patient tels le cancer, l'âge, les antécédents de thrombose et l'obésité prennent un poids particulier^[2]. La connaissance des facteurs de risque thrombotique permet d'estimer le besoin de prévention et de choisir la meilleure option préventive. Les héparines et surtout les héparines de bas poids moléculaires sont aujourd'hui le principal élément de la prévention.

Risque septique

Le risque infectieux est permanent en chirurgie. On retrouve, dans plus de 90 % des plaies opératoires, des germes pathogènes lors de la fermeture mais certains actes opératoires exposent à un risque accru, soit par les conséquences très graves de l'infection postopératoire (prothèse), soit par la fréquence des complications infectieuses (chirurgie digestive)^[28]. L'antibioprophylaxie a largement démontré son efficacité à diminuer le risque d'infection postopératoire et doit être prescrite dès la consultation préanesthésique car son efficacité est maximale lorsque l'antibiotique est injecté en préopératoire immédiat. La consultation d'anesthésie représente un moment privilégié pour décider de la prescription d'une antibioprophylaxie en chirurgie. En fonction du type d'acte chirurgical prévu et du risque infectieux qui s'y rapporte, il est décidé de la nécessité ou non d'une antibioprophylaxie et de sa nature. D'éventuels antécédents allergiques pouvant modifier le choix de la molécule antibiotique sont recherchés.

● Risques liés au terrain Complications postopératoires

De nombreuses complications peuvent survenir en phase postopératoire. Elles peuvent être dues aux aléas des techniques chirurgicales, comme un lâchage de suture, ou à l'évolution d'une pathologie préexistante telle qu'une néoplasie ou une insuffisance cardiaque. Enfin, certaines d'entre elles surviennent, sans rapport avec un échec de la technique chirurgicale, sous forme d'une défaillance d'organe favorisée par la combinaison de



1 Devenir à 2 ans de 474 patients à haut risque cardiovasculaire^[18].

l'anesthésie et de la chirurgie. La probabilité de survenue de ce type de complications est prévisible par un examen préopératoire et définit, en chirurgie réglée, le risque opératoire.

La consultation d'anesthésie ne peut plus, en 2002, se contenter d'envisager le devenir du patient pour les 24 ou 48 premières heures postopératoires. En effet, d'une part les complications peuvent survenir dans un délai plus long et d'autre part, le déroulement de la période périopératoire peut conditionner le devenir du patient dans les années à venir. Ainsi, la survenue d'une insuffisance coronarienne aiguë postopératoire multiplie par 14 la probabilité de complications cardiovasculaires dans les 2 ans (fig 1)^[17].

La prévention des complications postopératoires est donc un double enjeu, à la fois de prévention précoce et à long terme. Des moyens efficaces existent dans ce cadre. Ainsi, l'instauration préopératoire d'un traitement anti-ischémique spécifique chez le patient à risque, poursuivi en per- et postopératoire immédiat, diminue par deux la fréquence des ischémies myocardiques postopératoires ainsi que la mortalité à moyen et long terme^[19, 27]. De la même manière, la survenue d'une complication respiratoire postopératoire multiplie par 30 la mortalité hospitalière^[25] et une préparation du patient à risque est en mesure de diminuer la fréquence de ces complications^[31].

L'acte opératoire est donc, pour certains patients, un tournant évolutif dans l'histoire de leur maladie. Ils doivent donc bénéficier d'un suivi spécifique durant toute leur hospitalisation. Au cours de la consultation d'anesthésie, une évaluation du patient est réalisée, éventuellement complétée par des explorations paracliniques. La période périopératoire est planifiée et le délai préopératoire est éventuellement mis à profit pour préparer le patient à l'intervention.

Évaluation

La probabilité de survenue des différentes complications postopératoires est prévisible par un examen préopératoire, et définit, en chirurgie réglée, le risque opératoire. Elle est conditionnée d'une part par l'état de santé du patient et d'autre part par la nature de l'acte chirurgical envisagé. Connaître cette probabilité permet de définir un niveau de risque

associé à l'acte chirurgical envisagé. Ceci conduit parfois à reconsidérer l'indication chirurgicale. Mais cela permet également d'abaisser ce niveau de risque en optimisant le traitement d'une pathologie préexistante et peut nécessiter parfois de différer l'intervention chirurgicale. Enfin, connaître le niveau de risque et sa nature permet de choisir la technique anesthésique et le mode de surveillance per- et postanesthésique les mieux adaptés au patient.

Toutes les décisions qui sont prises au terme de l'évaluation préopératoire le sont en fonction du rapport bénéfice/risque estimé, ce qui explique que la contre-indication absolue à l'anesthésie générale n'existe pas. Tout patient, quel que soit son état de santé, peut être anesthésié pour un acte chirurgical d'intérêt vital ; et inversement, un risque modéré peut suffire à contre-indiquer une chirurgie à objectif fonctionnel ou esthétique.

■ Déterminants du risque opératoire

De nombreuses études épidémiologiques sur de larges cohortes de malades se sont attachées à identifier les grands cadres pathologiques associés à une surmortalité postopératoire. Toutes concordent sur les déterminants majeurs du risque opératoire.

L'âge avancé est un facteur de risque retrouvé par la totalité des études épidémiologiques l'ayant analysé, et ce même après ajustement en fonction des pathologies associées^[9, 24, 25]. La vieillesse est donc un facteur de risque majeur, même en l'absence de toute pathologie associée.

La **cardiopathie ischémique** est un facteur de risque cardiovasculaire majeur, particulièrement après un infarctus du myocarde^[9, 25], et ce d'autant plus que cet infarctus est récent^[9, 25]. L'angor stable peu invalidant ou la suspicion de coronaropathie ischémique sont des situations complexes pour lesquelles des recommandations pour l'évaluation préopératoire ont été établies par l'American Heart Association et l'American College of Cardiology^[8]. L'évaluation et la préparation du patient se font en fonction du type de chirurgie, de l'existence d'un geste de revascularisation dans les 5 ans et d'indicateurs cliniques classés en majeurs, intermédiaires ou mineurs (tableau II).

L'insuffisance cardiaque est un facteur de risque cardiovasculaire majeur retrouvé par toutes les études portant sur l'analyse de ce risque^[9, 14, 24, 25].

Tableau II. – Indicateurs cliniques du risque cardiovasculaire ^[8] .		
Indicateurs cliniques majeurs	Indicateurs cliniques intermédiaires	Indicateurs cliniques mineurs
Angor instable Insuffisance cardiaque décompensée Arythmies significatives Valvulopathies sévères	Angor modéré Antécédents d’IDM Insuffisance cardiaque compensée ou antécédents d’insuffisance cardiaque Diabète	Âge avancé Anomalies à l’ECG Rythme autre que sinusal Mauvaise capacité fonctionnelle Antécédents d’AVC HTA non contrôlée

IDM : infarctus du myocarde ; ECG : électrocardiogramme ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HTA : hypertension artérielle.

Tableau III. – Estimation du risque de mortalité postopératoire en fonction de l’âge, des pathologies préopératoires et du type de chirurgie ^[24] .						
	< 50		Âge (ans) 50-70		> 70	
Insuffisance cardiaque	0,10 %	0,50 %	0,40 %	2 %	0,80 %	4 %
Insuffisance rénale	0,20 %	1 %	0,90 %	2 %	2 %	9 %
Chirurgie abdominale	0,30 %	2 %	1 %	6 %	3 %	12 %
Insuffisance cardiaque + rénale	0,70 %	3 %	3 %	13 %	6 %	24 %
Insuffisance cardiaque + chirurgie abdominale	0,90 %	4 %	4 %	17 %	7 %	30 %
Insuffisance rénale + chirurgie abdominale	2 %	8 %	2 %	32 %	16 %	50 %
Insuffisance cardiaque + rénale + chirurgie abdominale	6 %	26 %	22 %	60 %	37 %	76 %

Chirurgie en urgence : caractères gras ; chirurgie réglée : caractères « normaux ».

^{32]}. L’insuffisance cardiaque est également un facteur de risque de complications respiratoires ^[9], ainsi que d’insuffisance rénale postopératoire ^[23].
L’**insuffisance rénale** est un facteur de risque de mortalité toutes causes confondues ^[9, 14, 25] ainsi que d’insuffisance rénale postopératoire ^[23].
La **bronchopneumopathie chronique obstructive** (BPCO) est un facteur de risque de morbidité respiratoire postopératoire majeur retrouvé par toutes les études portant sur l’analyse de ce risque ^[9, 24]. Le diagnostic de cette affection est clinique ; en effet, l’existence préopératoire d’une expectoration purulente est mieux corrélée au risque de complications postopératoires que ne le sont les données des épreuves fonctionnelles respiratoires, ou des gaz du sang ^[21].
Le **type de chirurgie** est un élément fondamental du risque opératoire. Trois types de chirurgie sont associés à une mortalité et une morbidité postopératoire significativement plus élevées ^[9, 24] : les chirurgies vasculaires, thoraciques et abdominales. La chirurgie en urgence est également assortie d’un risque accru ^[24, 25].
L’**existence d’une pathologie évolutive** est un facteur de risque de mortalité majeur qui est bien mis en évidence par l’étude sur le risque chirurgical dans les hôpitaux nord-américains de la Veterans Administration portant sur le suivi à 30 jours de 87 078 actes de chirurgie non cardiaque ^[5, 13]. Parmi les dix variables les plus significatives du risque de mortalité postopératoire apparaissent trois marqueurs d’une pathologie évolutive : l’hypoalbuminémie, retrouvée comme facteur de risque dans les neuf types de chirurgie étudiés, un cancer métastasé retrouvé dans huit types de chirurgie sur neuf et enfin la perte de poids récente retrouvée dans six types de chirurgie sur neuf.
D’autres facteurs déterminent à un moindre degré le risque opératoire.
Le **diabète** n’est pas identifié comme facteur de risque indépendant par toutes les études portant sur la morbidité périopératoire ^[5, 9]. Pedersen ^[24]

l’identifie comme facteur de risque de mortalité en chirurgie majeure, mais ne le retient pas dans son modèle final (tableau III). Lee le retient parmi les six indicateurs du score de Goldman révisé ^[14]. Novis, reprenant six études recherchant le diabète comme facteur de risque d’insuffisance rénale ^[23], ne le retrouve identifié comme tel que dans une seule étude. Cependant, il est maintenant admis que le diabète est un facteur de mortalité quand il s’accompagne d’une dysautonomie ; celle-ci doit donc être recherchée en préopératoire.
L’**obésité** est un facteur de risque retrouvé par une seule étude ^[9], avec un impact sur la morbidité qualifié de faible. L’étude de la Veterans Administration ^[13], qui est la plus large étude de morbidité et de mortalité postopératoires, n’identifie pas l’obésité comme un facteur de risque. Néanmoins, l’anesthésie de l’obèse pose un certain nombre de problèmes techniques qui méritent d’être planifiés à l’avance. Notamment, l’obésité rend la ventilation et l’intubation plus difficiles ^[3] et a des conséquences majeures sur la mécanique ventilatoire.
Le **tabagisme** est un facteur de risque retrouvé par une seule étude ^[9], avec un impact sur la morbidité respiratoire qualifié de faible. Cette même étude l’identifie comme un facteur de risque de morbidité cardiaque quand il existe des antécédents d’infarctus du myocarde, même anciens.
L’**hypertension artérielle** est identifiée par certaines études comme un facteur de risque d’insuffisance rénale ^[23]. Elle est dans certains travaux un facteur de risque de morbidité cardiovasculaire ^[9].
■ **Classifications et scores**
La **classification ASA** est un score introduit en 1941 et adopté par l’American Society of Anesthesiologists en 1962 pour faciliter les statistiques en anesthésie, et non pour estimer le risque opératoire. Elle est cependant largement utilisée pour appréhender le risque de façon globale,

car elle est corrélée au risque par la totalité des études épidémiologiques l’ayant analysée, quels que soient les types de complications étudiés ^[5, 9, 13, 23, 24, 25]. Chez le bronchopathe chronique, la classification ASA est un meilleur prédicteur du risque opératoire que les épreuves fonctionnelles respiratoires ^[34]. De même, la classification ASA semble être plus à même de prédire la mortalité postopératoire que des scores complexes ^[11], prévus à cet effet.
L’**index de Goldman** (tableaux IV, V) est l’un des plus anciens scores utilisés pour prédire les complications cardiovasculaires graves, c’est aussi le plus utilisé. Il a été créé après l’analyse des données recueillies chez 1 001 opérés de plus de 40 ans en chirurgie non cardiaque au Massachusetts General Hospital de Boston. Neuf variables sont nécessaires, une importance relative leur étant attribuée sous forme de points. Le total des points permet d’attribuer au patient une des quatre classes depuis la classe 1 (entre 0-5 points) à la classe 4 (> 25 points) avec un risque de morbidité périopératoire de nature cardiaque inférieur à 1 % en classe 1 et atteignant 78 % en classe 4. Cet index a été validé par plusieurs études prospectives en Amérique du Nord et en Europe avec des variations de morbidité observées selon les centres. Une étude portant sur 474 opérés à haut risque cardiovasculaire ne l’identifie pas comme facteur de risque indépendant après analyse multivariée ^[18]. L’index de Detsky est une modification de l’index original de risque cardiaque de Goldman obtenue en 1986 en incorporant d’autres variables comme l’angor classes III et IV de la classification de la Société cardiovasculaire canadienne, l’angor instable et les antécédents d’œdème pulmonaire. Enfin, le score de Goldman a été modifié en 1987 en compilant les observations de quatre études, puis révisé et simplifié en 1999 après une vaste démarche d’analyse sur 4 315 patients puis de validation sur 2 893 patients ^[14].
Ces scores sont les plus répandus et les plus utilisés. Un grand nombre d’autres ont été proposés ; tous présentent les mêmes défauts : une morbidité

Tableau IV. – Score de Goldman révisé ^[14].

Chirurgie aortique
Insuffisance coronaire, définie par au moins un de ces facteurs : - antécédents d'infarctus, d'angor, ou utilisation de nitrés - onde Q sur l'ECG ou test non invasif positif Les patients ayant bénéficié d'un geste de revascularisation ne sont considérés comme coronariens que s'ils sont redevenus symptomatiques
Insuffisance cardiaque, définie par au moins un de ces facteurs : - antécédents d'insuffisance ventriculaire gauche ou d'œdème pulmonaire - dyspnée < à un étage, ou orthopnée d'origine cardiaque - crépitations des bases ou bruit de galop - redistribution vasculaire radiologique
Antécédents d'accident vasculaire cérébral
Diabète insulinorequérant
Créatininémie > 2 mg/dL (177 µmol/L)

Chaque item présent ajoute 1 point, le patient est en classe 1, 2, 3 ou 4 selon qu'il présente respectivement 0, 1, 2, ou plus de deux facteurs de risque. ECG : électrocardiogramme.

Tableau V. – Probabilité de survenue de complications cardiaques majeures (%) selon le terrain et la classe de Goldman.

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Chirurgie mineure	0,3	1	3	19
Chirurgie majeure				
Patient non cardiaque > 40 ans	1,2	4	12	48
Patient non sélectionné				
Anévrisme aorte ou chirurgie majeure				
Patient > 40 ans à haut risque	3	10	30	75

variable selon les centres et les types de chirurgie et une inaptitude à quantifier les niveaux de risque faible.

Préparation

Une préparation du patient préalablement à l'acte chirurgical permet de réduire la durée d'hospitalisation et la durée de séjour en soins intensifs ^[1] et de prévenir des complications postopératoires graves ^[8, 19, 27].

■ Préparation des patients avec bronchopathie chronique obstructive

Chez le patient ayant une BPCO, les manœuvres d'expansion pulmonaire préopératoire comme la kinésithérapie respiratoire ou une ventilation non invasive réduisent le risque de complications respiratoires postopératoires ^[31]. Un traitement bronchodilatateur doit être institué chez les patients présentant un syndrome obstructif, et une surinfection bronchique doit être traitée ^[31].

Le sevrage tabagique n'a d'intérêt que s'il est débuté au moins 8 semaines avant la date de l'intervention car paradoxalement, les complications respiratoires sont plus fréquentes lorsque la durée de sevrage est inférieure à cette durée ^[31].

■ Préparation des asthmatiques

L'hyperréactivité bronchique est un problème constant chez l'asthmatique. Elle peut être à l'origine d'un bronchospasme peranesthésique qui est une crise d'asthme particulière en raison de sa sévérité et de son mode de déclenchement. Bien que cette complication puisse également survenir de façon inopinée chez des patients asymptomatiques, son intensité est globalement corrélée à la gravité symptomatique de l'asthme. Enfin, la technique

anesthésique peut avoir un effet sur la bronchomotricité et interagir avec les médicaments antiasthmatiques.

L'évaluation préopératoire d'un asthmatique est essentiellement clinique et cherche à répondre à deux questions principales : existe-t-il une obstruction bronchique intercritique ? À quel niveau de réactivité se situe l'arbre aérien du patient ?

La conclusion de cette évaluation permet de décider ou non de l'intensification d'un traitement dans les jours précédant l'intervention (corticothérapie inhalée ou orale), d'une médication spécifique dans les instants précédant l'induction anesthésique, et enfin guide le choix de la technique anesthésique (choix préférentiel de l'anesthésie locorégionale).

■ Optimisation des coronariens

La revascularisation myocardique avant un acte chirurgical diminue le risque cardiovasculaire ^[8, 32]. Il n'est cependant pas légitime d'entreprendre une revascularisation dans le seul souci de réduire le risque car elle expose à un risque propre qui s'additionne à celui de la chirurgie non coronarienne. Elle ne doit être effectuée que lorsqu'elle est de toute façon nécessaire, même en l'absence de tout acte chirurgical. L'intensification de la prise en charge périopératoire après réévaluation est l'attitude recommandée ^[8]. L'utilisation périopératoire des bêtabloquants a prouvé son efficacité chez le patient à risque ^[19, 27].

■ Optimisation des thérapeutiques intercurrentes

La consultation d'anesthésie a également pour rôle de recenser les traitements pris par le patient et pouvant interférer avec l'anesthésie. Deux types d'interactions sont principalement décrits : les interactions pharmacocinétiques liées à une

modification de l'absorption, de la distribution, de la transformation ou de l'excrétion d'un médicament par un autre et des interactions pharmacodynamiques liées aux modifications des paramètres physiologiques par le traitement de fond du patient. Les interactions les plus fréquentes sont d'ordre pharmacodynamique et portent essentiellement sur le système cardiovasculaire. C'est ainsi que la prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion augmente le risque d'hypotension artérielle induite par les agents anesthésiques. Les médicaments présentant des risques d'interaction pharmacocinétique agissent principalement au niveau de la biotransformation hépatique et de l'élimination urinaire.

Envisager la période postopératoire

L'analgésie postopératoire, notamment par voie péridurale, réduit la survenue de complications pulmonaires et pourrait jouer un rôle dans la survenue des ischémies myocardiques chez les malades à risque ^[30]. De plus, pour un certain nombre d'actes chirurgicaux, l'incidence des douleurs chroniques dans la zone opératoire peut être diminuée par une analgésie per- et postopératoire adaptée ^[26]. Le choix de l'analgésie postopératoire est donc conditionné par une parfaite connaissance de la chirurgie envisagée et du terrain du patient. De plus, une bonne information du patient est nécessaire pour une bonne adhésion à la technique employée (analgésie autocontrôlée, anesthésie locorégionale). La consultation d'anesthésie est donc le meilleur moment pour planifier et expliquer l'analgésie postopératoire.

L'éventualité d'un séjour en soins intensifs ou en réanimation doit être planifiée pour des raisons évidentes de disponibilité de place et une information appropriée doit être délivrée au patient.

INFORMATION

L'information est un devoir de tout praticien envers son patient. Ceci étant, il est difficile de délivrer une information exhaustive de tous les risques possibles. Il paraît donc cohérent de s'intéresser à deux types de risques : les risques liés à des événements fréquents, fussent-ils bénins (nausées/vomissements postopératoires, frissons postanesthésiques) mais également les risques d'événements rares, mais d'une gravité particulière et ce, paradoxalement, d'autant plus que l'acte chirurgical et l'anesthésie qui l'accompagne comportent un risque faible. Le but est de bien faire percevoir au patient le rapport bénéfice/risque ; moins l'acte envisagé a de bénéfice thérapeutique, plus il importe que le patient ait conscience de l'impossibilité du « risque 0 ». Enfin, un risque doit être signalé lorsqu'il existe une alternative ne comportant pas les mêmes risques.

L'information ne doit pas se limiter au risque opératoire mais doit donner au patient une idée précise du déroulement de l'anesthésie, ainsi que des renseignements sur l'analgésie postopératoire. S'il existe un risque que le patient soit transfusé, il doit en être informé et une information spécifique doit lui être délivrée.

La question de la meilleure manière de délivrer l'information n'est pas tranchée (orale, écrite, voire assistée par une vidéo) mais il existe des documents

(par exemple ceux rédigés par la Société française d'anesthésie et de réanimation [SFAR] sur l'anesthésie, la transfusion sanguine et l'analgésie postopératoire auxquels de nombreuses institutions ont ajouté des documents adaptés à leurs activités spécifiques).

IMPLICATIONS
POUR LE MÉDECIN TRAITANT

● Avant l'intervention

Le médecin traitant peut être consulté pour donner des indications sur l'état de santé d'un patient dont il connaît mieux que quiconque l'histoire et l'évolution. Il peut également être impliqué dans l'évaluation lorsque l'intervention

justifie des examens spécialisés chez un patient pourtant stabilisé par son traitement dans la vie courante. C'est le cas notamment du coronarien qui, pour une intervention majeure, va parfois devoir bénéficier d'une réévaluation^[8].

Certains traitements habituels doivent être interrompus si l'état du patient le permet. C'est le cas notamment de l'aspirine et des antiagrégants avant une chirurgie hémorragique ou une anesthésie locorégionale de type péridurale ou rachianesthésie. L'aide du médecin traitant est là encore primordiale car de nombreux patients sont incapables de dire à la consultation d'anesthésie quels médicaments ils prennent. C'est encore le cas des médicaments interagissant avec les effets hémodynamiques de l'anesthésie comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. D'autres traitements, au contraire, peuvent être introduits à l'occasion d'un acte

chirurgical, comme un bêtabloquant chez un patient à risque cardiovasculaire élevé^[19, 27] ou un corticoïde chez un bronchitique ou un asthmatique^[31].

● Après l'intervention

Le médecin traitant doit savoir que certains types de chirurgie et certains événements périopératoires rendent leurs patients plus sujets que d'autres à des complications cardiovasculaires graves^[17], et la prise en charge ultérieure doit être adaptée en conséquence. Après hospitalisation courte et notamment après chirurgie ambulatoire, le médecin traitant peut être confronté à des patients présentant encore des douleurs postopératoires. Enfin, le médecin traitant peut avoir à reconnaître des effets secondaires de l'anesthésie comme les brèches de la dure-mère ou les mémorisations postopératoires.

Sylvain Ausset : Assistant des hôpitaux des Armées,
département d'anesthésie-réanimation, hôpital d'instruction des Armées du Val-de-Grâce, 74, boulevard Port-Royal, 75005 Paris, France.
Dan Benhamou : Professeur des Universités, praticien hospitalier,
département d'anesthésie-réanimation, hôpital Antoine Béchère, 157, rue de la porte-de-Trivaux, 92141 Clamart, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : S Ausset et D Benhamou. Consultation d'anesthésie.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0571, 2002, 7 p

RÉFÉRENCES

[1] Arthur HM, Daniels C, McKelvie R, Hirsh J, Rush B. Effect of a preoperative intervention on preoperative and postoperative outcomes in low-risk patients awaiting elective coronary artery bypass graft surgery. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 253-262

[2] Barré J, Lepousé C. Prophylaxie périopératoire de la thrombose. In : Conférences d'actualisation. Paris : Elsevier-SFAR, 1999 : 89-104

[3] Boisson-Bertrand D, Bourgain JL, Camboulives J, Crinquette V, Cros AM, Dubreuil M et al. Intubation difficile, expertise collective. *Ann Fr Anesth Réanim* 1996 ; 15 : 207-214

[4] Caplan RA, Posner KL, Ward RJ, Cheney FW. Adverse respiratory events in anesthesia : a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1990 ; 72 : 828-833

[5] Daley J, Khuri SF, Henderson W, Hur K, Gibbs JO, Barbour G et al. Risk adjustment of the postoperative morbidity rate for the comparative assessment of the quality of surgical care: results of the national veterans affairs surgical risk study. *J Am Coll Surg* 1997 ; 185 : 328-340

[6] Décret n°94-1050 du 05/12/94 relatif aux condition techniques de fonctionnement des établissements de santé en ce qui concerne la pratique de l'anesthésie et modifiant le code de santé publique. *Journal officiel de la République Française* 1994 : 17383-17385

[7] Dupont H, Mezzarobba P, Degremont AC, Nidernkorn S, Lebrault M, Fischler M. Mortalité périopératoire précoce dans un hôpital pluridisciplinaire. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998 ; 17 : 755-763

[8] Executive summary of the ACC/AHA task force report. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. *Anesth Analg* 1996 ; 82 : 854-860

[9] Forrest JB, Rehder K, Cahalan MK, Goldsmith CH. Multicenter study of general anesthesia. III. Predictors of severe perioperative adverse outcomes [published erratum appears in *Anesthesiology* 1992 Jul; 77 (1):222]. *Anesthesiology* 1992 ; 76 : 3-15

[10] Frerk CM. Predicting difficult intubation. *Anaesthesia* 1991 ; 46 : 1005-1008

[11] Gilbert K, Larocque BJ, Patrick LT. Prospective evaluation of cardiac risk indices for patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 356-359

[12] Goodnough LT, Rudnick S, Price TH, Ballas SK, Collins ML, Crowley JP et al. Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy [see comments]. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1163-1168

[13] Khuri SF, Daley J, Henderson W, Hur K, Gibbs JO, Barbour G et al. Risk adjustment of the postoperative mortality rate for the comparative assessment of the quality of surgical care: results of the national veterans Affairs Surgical Risk Study. *J Am Coll Surg* 1997 ; 185 : 315-327

[14] Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999 ; 100 : 1043-1049

[15] Longrois D. Découverte fortuite d'une anomalie de l'hémostase en période préopératoire. In : Conférences d'actualisation. Paris : Elsevier-SFAR, 1998 : 75-83

[16] Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J* 1985 ; 32 : 429-434

[17] Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, Li J, Tateo IM. Long-term cardiac prognosis following noncardiac surgery. The study of perioperative ischemia research group. *JAMA* 1992 ; 268 : 233-239

[18] Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The study of perioperative ischemia research group. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1781-1788

[19] Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter study of perioperative ischemia research group [see comments] [published erratum appears in *N Engl J Med* 1997 ; 336 (14) : 1039]. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1713-1720

[20] Mercuriali F, Inghilleri G. Proposal of an algorithm to help the choice of the best transfusion strategy. *Curr Med Res Opin* 1996 ; 13 : 465-478

[21] Mitchell CK, Smoger SH, Pfeifer MP, Vogel RL, Pandit MK, Donnelly PJ et al. Multivariate analysis of factors associated with postoperative pulmonary complications following general elective surgery. *Arch Surg* 1998 ; 133 : 194-198

[22] Nelson CL, Fontenot HJ, Flahiff C, Stewart J. An algorithm to optimize perioperative blood management in surgery. *Clin Orthop* 1998 ; 357 : 36-42

[23] Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA. Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg* 1994 ; 78 : 143-149

[24] Pedersen T, Eliassen K, Henriksen E. A prospective study of risk factors and cardiopulmonary complications associated with anaesthesia and surgery: risk indicators of cardiopulmonary morbidity. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990 ; 34 : 144-155

[25] Pedersen T, Eliassen K, Henriksen E. A prospective study of mortality associated with anaesthesia and surgery: risk indicators of mortality in hospital. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990 ; 34 : 176-182

[26] Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 1123-1133

[27] Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch echocardiographic cardiac risk evaluation applying stress echocardiography study group [see comments]. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1789-1794

[28] Recommandations pour la pratique de l'antibioprophylaxie en chirurgie. Conférences de consensus. Paris : SFAR-Elsevier, 1999

[29] Recommandations pour la pratique clinique. Prévention du risque allergique peranesthésique. Paris : SFAR-Elsevier, 2001

[30] Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, vanZundert A et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *Br Med J* 2000 ; 321 : 1493

[31] Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 937-944

[32] Sprung J, Abdelmalak B, Gottlieb A, Mayhew C, Hammel J, Levy PJ et al. Analysis of risk factors for myocardial infarction and cardiac mortality after major vascular surgery. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 129-140

[33] Tiret L, Desmonts JM, Hatton F, Vourc'h G. Complications associated with anaesthesia-a prospective survey in France. *Can Anaesth Soc J* 1986 ; 33 (3 Pt 1) : 336-344

[34] Wong DH, Weber EC, Schell MJ, Wong AB, Anderson CT, Barker SJ. Factors associated with postoperative pulmonary complications in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Anesth Analg* 1995 ; 80 : 276-284

CRITÈRES DES CONNECTIVITES

Z AMOURA, JC PIETTE

INTRODUCTION

Le terme connectivite ou collagénose désignait initialement un ensemble d'affections ayant comme dénominateur commun des modifications anatomopathologiques du tissu conjonctif. Même si les conceptions physiopathologiques ont considérablement évolué et ne mettent plus au premier plan les anomalies du tissu collagène, le terme de connectivite a été consacré par l'usage et désigne habituellement le lupus érythémateux systémique (LES), les dermatopolymyosites (DPM), la sclérodermie systémique, le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif et les connectivites mixtes. Ces maladies doivent être distinguées des dystrophies congénitales du tissu conjonctif (maladie de Marfan, maladie d'Ehlers-Danlos, élastorhexie...).

CRITÈRES DE CLASSIFICATION DES CONNECTIVITES

Les connectivites sont également appelées maladies auto-immunes non spécifiques d'organes. Cette appellation témoigne d'une atteinte souvent multiviscérale qui rend le diagnostic de ces affections souvent difficile. Devant le caractère protéiforme des signes cliniques des connectivites, il est apparu nécessaire aux cliniciens d'essayer de regrouper les patients ayant un même groupe de symptômes sous un même diagnostic. C'est là l'intérêt essentiel des critères de classification ^[1]. Il est important de préciser que ces critères résultent d'une analyse statistique établie le plus souvent à partir d'un recrutement rhumatologique, et que certains critères ont été certainement surévalués aux dépens d'autres. Cette analyse peut donc ne pas s'appliquer à un patient donné et **le sens clinique du médecin doit toujours prévaloir**.

CRITÈRES DE CLASSIFICATION DU LUPUS

- **Éruption malaire en aile de papillon**
Érythème malaire fixe, plan ou en relief, tendant à épargner le sillon nasolabial.
- **Éruption de lupus discoïde**
Placards érythémateux surélevés avec des squames kératosiques adhérentes et des bouchons comés folliculaires.

Cicatrices atrophiques pouvant apparaître sur des lésions anciennes.

- **Photosensibilité**
Éruption cutanée résultant d'une réaction inhabituelle au soleil, à l'interrogatoire du patient ou observée par le clinicien.

- **Ulcérations buccales ou nasopharyngées**
Ulcérations orales ou nasopharyngées, habituellement douloureuses, observées par un clinicien.

- **Polyarthrite non érosive**
Arthrite non érosive touchant au moins deux articulations périphériques, caractérisée par douleur, augmentation de volume, ou épanchement articulaire.

- **Pleurésie ou péricardite**
Pleurésie : épanchement pleural patent ou histoire convaincante de douleurs pleurales ou frottement pleural entendu par un clinicien.

Péricardite : documentée sur un électrocardiogramme (ECG) ou frottement péricardique ou mise en évidence de l'épanchement.

- **Atteinte rénale**
Protéinurie supérieure ou égale à 0,5 g/j ou supérieure à trois croix en l'absence de quantification possible, ou cylindres urinaires (globules rouges, hémoglobine, leucocytes, cellules tubulaires ou mixtes).

- **Atteinte neurologique**
Convulsions : en l'absence de cause médicamenteuse ou de désordres métaboliques (insuffisance rénale, acidose, déséquilibre électrolytique).
Psychose : en l'absence de cause médicamenteuse ou de désordres métaboliques (insuffisance rénale, acidose, déséquilibre électrolytique).

- **Atteinte hématologique**
Anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose.
Leucopénie (inférieure à 4 000 leucocytes/mm³) trouvée à au moins deux reprises.
Lymphopénie (inférieure à 1 500 lymphocytes/mm³) à au moins deux reprises.
Thrombopénie (inférieure à 100 000 plaquettes/mm³) en l'absence de cause médicamenteuse.

- **Désordre immunologique**
Anticorps anti-ADN positif.
Présence d'anticorps anti-Sm.
Fausse sérologie syphilitique positive depuis au moins 6 mois et confirmée par la négativité du test de Nelson ou du FTA.

- **Présence de facteurs antinucléaires à un titre anormal en l'absence de médicaments inducteurs**

Titre anormal d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence ou technique équivalente à n'importe quel moment de l'évolution, en l'absence de médicaments inducteur.

Quatre critères simultanés ou successifs sont nécessaires pour poser le diagnostic.

CRITÈRES DE CLASSIFICATION DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

- **Symptômes oculaires**
Réponse positive à au moins une des questions suivantes :

- avez-vous eu les yeux secs de façon quotidienne, gênante et persistante depuis plus de 3 mois ?
- avez-vous la sensation récidivante d'avoir du sable ou du gravier dans les yeux ?
- utilisez-vous des larmes artificielles plus de 3 fois/j ?

- **Symptômes buccaux**
Réponse positive à au moins l'une des questions suivantes :

- avez-vous eu quotidiennement une sensation de bouche sèche depuis plus de 3 mois ?
- avez-vous eu à l'âge adulte un gonflement des glandes salivaires persistant ou récidivant ?
- utilisez-vous souvent des liquides pour vous aider à avaler des aliments solides ?

- **Atteinte oculaire**
Réponse positive à au moins l'un des deux tests suivants :
– test de Schirmer (inférieur ou égal à 5 mm en 5 minutes) ;
– test au rose bengale supérieur ou égal à 4.

- **Atteinte buccale**
Atteinte objective et évidente des glandes salivaires définie par au moins un test positif parmi les trois suivants :
– scintigraphie salivaire ;
– sialographie ;
– débit salivaire sans salivation inférieur ou égal à 1,5 mL en 15 minutes.

- **Données histopathologiques**
Score focal supérieur ou égal à 1 sur la biopsie des glandes salivaires accessoires. Le score focal est défini par le nombre de foyers sur 4 mm² de tissu glandulaire. Un foyer est défini par l'agglomération d'au moins 50 cellules mononucléées.

- *Autoanticorps*

Présence d’au moins un type des anticorps sériques suivants nécessaire :

– anti-SSA (Ro) ou anti-SSB (La) ;

– anticorps antinucléaires ;

– facteur rhumatoïde.
- *Critères d'exclusion*

– Lymphome préexistant.

– Syndrome de l’immunodéficience acquise (sida).

– Sarcoïdose.

– Réaction du greffon contre l’hôte (GVH).

Trois critères : diagnostic de Gougerot-Sjögren primitif probable. Quatre critères : diagnostic de Gougerot-Sjögren primitif certain.

CRITÈRES DE CLASSIFICATION DE LA POLYDERMATOMYOSITE

- *Déficit moteur*

Proximal symétrique, progressif avec ou sans dysphagie ou atteinte des muscles respiratoires.
- *Élévation des enzymes sériques*

Créatine phosphokinase (CPK), LDH, aldolase et transaminases.
- *Triade électromyographique*

– Unités motrices de faible amplitude, brèves, polyphasiques.

- Fibrillation, irritabilité membranaire lors de l’insertion des aiguilles, grandes ondes de dénervation.

– Décharges spontanées de haute fréquence
- *Biopsie musculaire*

On rencontre : nécrose des fibres musculaires, phagocytose, régénération avec basophilie, distribution périfasciculaire de l’atrophie, exsudats inflammatoires interstitiels.
- *Lésions cutanées*

Éruption héliotrope : érythème oedémateux rouge violacé des paupières.

Signe de Gottron : macules ou érythème atrophique rouge violacé kératosipus sur les tendons extenseurs des articulations des doigts.

Érythème de la face d’extension des articulations des membres : érythème rouge violacé légèrement surélevé sur les coudes ou les genoux.

CRITÈRES DE CLASSIFICATION DE LA SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE

Quatre critères sont nécessaires pour porter le diagnostic.

- *Critère majeur*

■ *Sclérodermie proximale*

Modification sclérodermique typique de la peau (tendue, épaissie, indurée, ne prenant pas le godet),

- touchant la face, le cou, le tronc ou la partie proximale des membres supérieurs ou inférieurs.
- *Critères mineurs*

– Sclérodactylie.

– Cicatrice déprimée d’un doigt ou ulcération de l’extrémité d’un doigt.

– Fibrose pulmonaire des bases.

Le diagnostic est posé devant un critère majeur ou deux critères mineurs.

CRITÈRES DE CLASSIFICATION DU SYNDROME DE SHARP

- *Critères majeurs*

– Présence d’anticorps anti-RNP à un taux élevé.

– Phénomène de Raynaud.
- *Critères mineurs*

– Synovite.

– Myosite.

– Doigts boudinés.

Le diagnostic est posé avec deux critères majeurs et deux critères mineurs.

Zahir Amoura : Chef de clinique-assistant des Hôpitaux.
Jean-Charles Piette : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service.
Service de médecine interne, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l’Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Z Amoura et JC Piette. Critères des connectivites.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0250, 1998, 2 p

R É F É R E N C E S

[1] Amoura I, Bourgeois P. Maladies systémiques : le livre des critères. Pfizer Ed, Orsay 1996.

CRYOGLOBULINÉMIES

P CACOUB, L MUSSET, JC PIETTE

Les cryoglobulinémies sont des immunoglobulines qui précipitent au froid et qui peuvent être à l’origine de vascularites à complexes immuns parfois sévères, avec atteinte multiviscérale. Les causes de production de cryoglobulinémies sont très nombreuses : maladies infectieuses, hémopathies malignes ou connectivites. La recherche de la cryoglobuline est parfois difficile et s’effectue au mieux dans des laboratoires spécialisés.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Les cryoglobulinémies sont définies par la présence persistante dans le sérum d’immunoglobulines qui précipitent au froid et se solubilisent à nouveau lors du réchauffement. Cette définition permet de distinguer les cryoglobulinémies des autres cryoprotéines, c’est-à-dire les cryofibrinogènes et les agglutinines froides.

Depuis 1974, la classification de Brouet est la plus utilisée et repose sur une analyse immunochimique des cryoglobulinémies, permettant d’en définir trois types. Les cryoglobulinémies de type I sont composées d’une immunoglobuline monoclonale unique. Les cryoglobulinémies de type II et de type III représentent les cryoglobulinémies mixtes, car elles sont composées d’immunoglobulines polyclonales associées (type II) ou non (type III) à un ou plusieurs constituants monoclonaux. L’immunoglobuline peut se comporter comme une antiglobuline, avec une activité facteur rhumatoïde anti-IgG. Cette classification immunochimique permet en partie de guider les recherches étiologiques. Les cryoglobulinémies peuvent également être classées selon un cadre étiologique, ou plus exactement selon les associations à des pathologies sous-jacentes, dont la liste est longue (tableau I). Les cryoglobulinémies de type I (25–35 %) sont associées à une hémopathie maligne lymphoïde B. Les cryoglobulinémies mixtes (65–75 %) sont associées aux hémopathies lymphoïdes B, mais également aux maladies auto-immunes et aux maladies infectieuses (en particulier celles au cours desquelles l’agent pathogène persiste longtemps dans l’organisme, avec une mention particulière pour le virus de l’hépatite C). Pour 15 % des cryoglobulinémies mixtes, aucune cause n’est retrouvée, et la cryoglobulinémie est dite mixte « essentielle » (tableau II).

TABLEAU CLINIQUE

Les cryoglobulinémies font partie des vascularites systémiques : il existe en effet une diffusion fréquente des lésions à plusieurs organes, et le substratum anatomique de ces lésions est une

Tableau I. – Pathologies associées à la production de cryoglobuline.

Hémopathies malignes lymphoïdes B
Maladie de Waldenström
Myélome multiple
Plasmocytome
Lymphome non hodgkinien
Leucémie lymphoïde chronique
Leucémie à tricholeucocytes
Maladies systémiques et/ou auto-immunes
Lupus érythémateux disséminé
Périartérite noueuse
Syndrome de Gougerot-Sjögren
Polyarthrite rhumatoïde
Purpura rhumatoïde
Granulomatose de Wegener
Dermatopolymyosite
Sclérodermie
Maladie de Behçet
Sarcoidose
Thyroïdite auto-immune
Cirrhose biliaire primitive
Hépatites auto-immunes
Maladie cœliaque
Pemphigus vulgaire
Fibrose endomyocardique
Fibrose pulmonaire idiopathique
Maladies infectieuses
Bactériennes
Endocardite subaiguë
Syphilis
Glomérulonéphrite aiguë poststreptococcique
Maladie de Lyme
Brucellose
Fièvre boutonneuse méditerranéenne
Surinfection de shunt atrioventriculaire
Lèpre lépromateuse
Virales
Virus d’Epstein-Barr
Cytomégalo­virus
Hépatite virale aiguë A
Hépatites virales chroniques B et C
Virus de l’immunodéficience humaine (VIH)
Adénovirus
Parasitaires
Paludisme
Leishmaniose viscérale
Toxoplasmose
Schistosomiase
Échinococose
Splénomégalie tropicale
Fongiques
Coccidioidomycose
Autres
Glomérulonéphrite extracapillaire
Cancers : sein, nasopharynx, œsophage

Tableau II. – Répartition des cryoglobulinémies en fonction de leur type immunochimique et des pathologies associées ou causales.

25 % Monoclonales (type I) Hémopathie lymphoïde B
45 % Mixtes (type II ou III) Maladie auto-immune Infection chronique Hémopathie lymphoïde B
15 % Mixtes (type II ou III) Infection par le virus de l’hépatite C
15 % Mixtes « essentielles »

vascularite par complexes immuns. Il s’agit d’une maladie à prédominance féminine (deux femmes pour un homme) dont les symptômes débutent entre la 4^e et la 5^e décennie, sans caractéristique particulière en fonction des races.

● Atteintes cutanées

Le purpura vasculaire survient volontiers au cours des périodes hivernales, il est souvent révélateur, non prurigineux, intermittent et débute toujours aux membres inférieurs, pouvant s’étendre progressivement jusqu’à l’abdomen. Le tronc et les membres supérieurs sont plus rarement touchés, et la face est respectée. Il est infiltré, d’aspect pétéchial ou papulaire, rarement nécrotique, sauf dans les cryoglobulinémies de type I. Ce purpura peut s’associer à des macules érythémateuses et à des nodules dermiques pour former le trisymptôme de Gougerot. Chaque poussée purpurique, volontiers précédée d’une sensation de brûlure, persiste 3 à 10 jours, les poussées successives laissant une hyperpigmentation brunâtre séquellaire. Les poussées peuvent être déclenchées par l’orthostatisme, les efforts prolongés, l’exposition au froid, voire par un traumatisme. Des ulcères supramaléolaires peuvent survenir, associés au purpura, notamment chez des patients ayant une insuffisance veineuse préexistante, et posent de difficiles problèmes thérapeutiques. L’urticaire au froid est une éruption urticarienne systémique, d’évolution chronique, dont les plaques restent fixées au-delà de

24 heures, sans prurit, déclenchée par une baisse relative de la température extérieure, voire par le test du glaçon sur l'avant-bras. Un syndrome de Raynaud et une acrocyanose se rencontrent chez 25 % des patients. Ces manifestations cutanées sont significativement plus fréquentes au cours des cryoglobulinémies mixtes associées à une infection par le virus de l'hépatite C.

● **Atteintes articulaires**

Il s'agit principalement d'arthralgies touchant les grosses articulations, mains et genoux, plus rarement les chevilles et les coudes, bilatérales et symétriques, non déformantes et non migratrices. Elles sont trouvées chez 50 à 75 % des patients, intermittentes et souvent inaugurales. Une arthrite vraie apparaît beaucoup plus rarement, de même que l'atteinte rachidienne.

● **Atteintes rénales**

L'atteinte rénale est habituellement retardée et se manifeste par une protéinurie, une hématurie microscopique ou parfois une insuffisance rénale chronique modérée. Un syndrome néphrotique impur ou un syndrome néphritique aigu peuvent survenir ; une hypertension artérielle est fréquente dès l'apparition de la néphropathie. L'atteinte rénale s'observe préférentiellement chez les patients qui ont une cryoglobulinémie de type II dont l'IgM κ est le composant monoclonal. Histologiquement, il s'agit d'une glomérulonéphrite membranoproliférative dont certaines particularités permettent d'évoquer le diagnostic : infiltrat monocytaire important, volumineux thrombi intraluminaux amorphes et éosinophiles, membrane basale glomérulaire épaissie de façon diffuse avec aspect en double contour, et très rarement une prolifération extracapillaire. Il existe souvent une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre, avec nécrose fibrinoïde de la paroi et infiltration périvasculaire monocytaire. En immunofluorescence, on note la présence de dépôts sous-endothéliaux et intraluminaux constitués d'immunoglobulines identiques à celles du cryoprécipité ; seuls les dépôts sous-endothéliaux contiennent du C3. En microscopie électronique, l'aspect cristalloïde des dépôts sous-endothéliaux et endoluminaux est pathognomonique. Une rémission prolongée, partielle ou complète, parfois spontanée, peut être observée. Les anomalies urinaires, notamment la protéinurie et l'hématurie, peuvent persister avec, pendant de nombreuses années, un débit de filtration glomérulaire normal. À un stade tardif, une insuffisance rénale chronique apparaît fréquemment mais demeure modérée, obligeant exceptionnellement à l'épuration extrarénale définitive.

● **Atteintes neurologiques**

Elles touchent essentiellement le système nerveux périphérique : polyneuropathie sensitive ou sensitivomotrice distale prédominant aux membres inférieurs chez deux tiers des patients, ou mononeuropathies multiples chez un tiers des patients. L'atteinte commence toujours par des troubles sensitifs superficiels avec douleurs et paresthésies asymétriques, devenant secondairement symétriques. Le déficit moteur est inconstant et peut être retardé de quelques mois à quelques années, s'installant progressivement et prédominant sur les loges antéroexternes des membres inférieurs, plutôt asymétriques. L'évolution prolongée se fait par

poussées, avec stabilisation, rémission ou exacerbation des symptômes parfois déclenchés par une exposition au froid. Une neuropathie asymétrique de survenue brutale et d'évolution subaiguë peut évoquer une multinévrite sévère. Les études électrophysiologiques suggèrent des lésions de dégénérescence axonale, avec une diminution des amplitudes des potentiels moteurs et/ou sensitifs, des vitesses de conduction motrices peu diminuées, des latences distales peu allongées et la présence de signes de dénervation ou de réinervation dans les muscles distaux. Les potentiels sensitifs sont toujours altérés, plus souvent aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs. L'atteinte du système nerveux central est exceptionnelle : convulsions, encéphalopathie avec coma, atteinte des nerfs crâniens, voire accident vasculaire cérébral.

● **Autres manifestations, beaucoup plus rares**

Une atteinte clinique hépatique (hépatomégalie, splénomégalie, circulation veineuse collatérale, voire angiomes stellaires) peut survenir, liée à une infection par le virus de l'hépatite C (cf paragraphe « Physiopathologie »).

Une atteinte cardiaque peut se manifester par une atteinte valvulaire mitrale, une vascularite coronaire avec infarctus du myocarde, une péricardite ou une insuffisance cardiaque congestive. L'atteinte pulmonaire est souvent asymptomatique, mais elle peut se traduire par une dyspnée d'effort modérée, une toux sèche, des épanchements pleuraux ou des hémoptysies. Il s'agit d'une atteinte des petites bronches distales.

L'atteinte digestive se manifeste par des douleurs abdominales, parfois pseudo-chirurgicales, et des hémorragies digestives peuvent révéler une vascularite mésentérique.

Enfin, une fièvre inexpliquée, associée ou non à une altération de l'état général, s'associe fréquemment au tableau de la maladie. Le caractère « essentiel » de la cryoglobulinémie repose sur un bilan étiologique extensif négatif (*tableau I*) et une longue surveillance. Certaines affections comme le lupus érythémateux disséminé ou la maladie de Waldenström peuvent se déclarer plusieurs mois, voire années, après l'apparition des symptômes dus à la cryoglobuline.

TABLEAU BIOLOGIQUE

Les cryoglobulinémies nécessitent des techniques sensibles et spécifiques afin d'optimiser leur recherche, de préciser leur taux et de les typer correctement. Ces prélèvements seront au mieux techniqués dans des laboratoires hospitaliers spécialisés. Le tube de prélèvement sanguin est maintenu à 37 °C pendant au moins 1 heure avant la centrifugation à 37 °C. Le sérum est placé à 4 °C, et au 8^e jour, en l'absence de précipitation, on pourra exclure la présence d'une cryoglobulinémie. La présence de cryoglobulinémie à taux faible a longtemps fait discuter de l'opportunité d'un seuil pathologique. Après plusieurs études, on utilise actuellement le seuil de 50 mg/dL avant de prendre en compte la découverte d'une cryoglobulinémie. Le taux de cryoglobulinémie est très variable chez un même sujet, et **il n'y a pas de strict parallélisme entre l'importance des signes cliniques et la quantité de cryoglobuline présente dans le sérum**. La température maximale de cryoprécipitation peut varier de 11 °C à 37 °C. Quand la recherche est positive

à un taux significatif (≥ 50 mg/dL), le typage immunochimique de la cryoglobulinémie est indispensable, par immunofixation ou, de façon plus performante, par immunoempreinte (*western blot*) ; ces techniques permettent le typage de la cryoglobulinémie et une classification parmi les trois types précédemment décrits. Des anomalies du complément, relativement spécifiques, sont observées : diminution des composants précoces (C1q, C2, C4) et du CH50, concentration normale du C3 et composants tardifs (C5 et C9) et inhibiteur du C1 augmentés. Une activité facteur rhumatoïde est souvent retrouvée, liée à la présence dans certaines cryoglobulinémies d'une IgM avec activité anti-IgG. L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse retrouvent une hypergammaglobulinémie polyclonale ou un pic monoclonal.

Les anomalies biologiques hépatiques sont extrêmement fréquentes au cours des cryoglobulinémies mixtes, avec une élévation des transaminases et des phosphatases alcalines chez 50 à 70 % des patients. Les lésions histologiques hépatiques sont fréquentes : hépatite chronique active ou cirrhose sont notées chez plus de la moitié des patients. Ces différentes anomalies ont longtemps fait discuter du mécanisme en cause : cause ou conséquence de la cryoglobulinémie ?

L'atteinte hépatique au cours des cryoglobulinémies est le plus souvent en rapport avec une hépatite chronique virale C, beaucoup plus rarement avec une hépatite chronique virale B.

La présence de la cryoglobulinémie est plus liée à la présence du virus qu'à l'importance des lésions histologiques hépatiques.

Cinquante à 70 % des cryoglobulinémies mixtes dites « essentielles » sont liées à une infection par le virus C.

La présence d'une cryoglobulinémie peut perturber certains examens de routine : variations inattendues de la protidémie ou des gammaglobulines, vitesse de sédimentation faussement normale (fluctuante d'un jour à l'autre, élevée à 37 °C du fait de l'hypergammaglobulinémie ou abaissée à 20 °C), autoagglutination des globules rouges sur lame, pseudo-leucocytose, pseudo-thrombocytose ou pseudo-macrocytose globulaire.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le substratum anatomique comporte d'une part une précipitation intravasculaire des cryoglobulines favorisée par le froid, d'autre part une vascularite par complexes immuns atteignant préférentiellement la peau et les reins. **Les cryoglobulinémies représentent donc un type particulier de vascularite à complexes immuns, dont les antigènes promoteurs restent pour la plupart inconnus**. Certaines infections chroniques sont à l'origine de la production de cryoglobulinémie, liées à des micro-organismes qui persistent longtemps dans l'organisme hôte, permettant une stimulation

importante et prolongée du système immunitaire, notamment lymphocytaire B : virus d'Epstein-Barr, Cytomégalo­virus, virus de l'hépatite C, *Leishmania*, *Plasmodium*, tréponèmes... Au cours des hémopathies lymphoïdes B, la production en excès de nombreuses substances par les plasmocytes dystrophiques inclut régulièrement les cryoglobulinémies. Au cours des maladies auto-immunes, le mécanisme semble moins évident et pourrait passer par une rupture de l'équilibre idiotype/anti-idiotype favorisant l'hyperproduction de cryoglobulines.

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

Cryoglobulinémies de type I

En règle liées à une hémopathie maligne lymphoïde B, elles sont sévères par l'importance des lésions cutanées ou viscérales associées et du fait de

la maladie hématologique sous-jacente. Le traitement de la cryoglobulinémie rejoint alors celui de l'hémopathie.

Cryoglobulinémies mixtes

De type II ou III, elles ont une évolution et un pronostic très variables d'un sujet à l'autre, qui dépendent de l'atteinte rénale (cryoglobulinémies de type II), de l'extension systémique de la maladie et de la sévérité de l'hypertension artérielle. Dans plusieurs grandes séries, **la probabilité de survie à 5 ans après le début des symptômes est de 90 % en l'absence d'atteinte rénale et de 50 % en cas d'atteinte rénale**. Les principales causes de décès sont les accidents cardiovasculaires (hémorragie cérébrale, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde), les infections sévères, l'insuffisance hépatocellulaire, voire l'émergence d'un syndrome lymphoprolifératif. Dans les cryoglobulinémies mixtes essentielles, l'absence d'étude contrôlée et les fluctuations importantes des

symptômes cliniques et du taux de la cryoglobuline ne permettent pas de donner une conduite standardisée. Dans les formes mineures, le traitement repose sur l'absence d'exposition au froid, l'éradication des foyers infectieux, le repos en cas de poussée purpurique et les antalgiques, voire les anti-inflammatoires non stéroïdiens, en cas d'arthralgie ou d'arthrite. Les thérapeutiques vasodilatatrices modernes, en particulier les analogues de la prostacycline (Iloprost) en association aux antiagrégants plaquettaires et/ou aux anticoagulants, sont utilisées en cas de lésions ischémiques distales. L'interféron alpha semble prometteur dans quelques études pilotes par ses propriétés immunomodulatrices sur les cellules lymphoïdes B et par ses effets antiviraux sur le virus de l'hépatite C. Dans les formes sévères ou récidivantes (neuropathie périphérique sévère, nécrose-gangrène distale des membres, glomérulonéphrite...), les échanges plasmatiques en association aux immunosuppresseurs peuvent se discuter.

Patrice Cacoub : Professeur des Universités, praticien hospitalier, service de médecine interne.

Lucile Musset : Chef de service, laboratoire d'immunochimie.

Jean-Charles Piette : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service, service de médecine interne.

Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Cacoub, L Musset et JC Piette. Cryoglobulinémies.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0455, 1998, 3 p

RÉFÉRENCES

[1] Brouet JC. Les cryoglobulinémies. *Presse Med* 1983 ; 12 : 2991-2996

[2] Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligman M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. *Am J Med* 1974 ; 57 : 775-788

[3] Cacoub P, Lunel Fabiani F, Musset L et al. Mixed cryoglobulinaemia and hepatitis C virus. *Am J Med* 1994 ; 96 : 124-132

[4] Cacoub P, Musset L, Lunel Fabiani F, Perrin M, Leger JM, Thi Huong Du L et al. Hepatitis C virus and essential mixed cryoglobulinaemia. *Br J Rheumatol* 1993 ; 32 : 689-692

[5] Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P et al. Mixed cryoglobulinaemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980 ; 69 : 287-308

[6] Hobbs JR. Cryoproteins. *Ann Med Interne* 1986 ; 137 : 254-259

[7] Lunel Fabiani F, Musset L, Cacoub P et al. Cryoglobulinaemia in liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994 ; 106 : 1291-1300

[8] Musset L, Diemert MC, Taibi F, Thi Huong Du L, Cacoub P, Leger JM et al. Characterization of cryoglobulins by immunoblotting. *Clin Chem* 1992 ; 38 : 798-802

[9] Tribout B, Delobel J, Westeel PF, Bove N, Fournier A. Les cryoglobulinémies mixtes. *Rev Prat* 1989 ; 39 : 2051-2056

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DEVANT UNE HYPOXÉMIE

M. BONAY

Responsable d'hypoxie tissulaire, l'hypoxémie a des conséquences néfastes pour l'organisme. La mise en évidence d'une hypoxémie par la gazométrie artérielle peut nécessiter une prise en charge urgente en milieu spécialisé selon son degré de gravité. Dans tous les cas, la recherche d'une étiologie s'impose afin de débiter le traitement spécifique mais ne doit pas retarder l'oxygénothérapie. L'hypoventilation alvéolaire, les troubles de distribution du rapport ventilation/perfusion pulmonaire, le shunt vrai et les troubles de diffusion à travers la membrane alvéolocapillaire sont les principaux mécanismes responsables d'hypoxémie. Dans la plupart des cas, l'interrogatoire, l'examen clinique et l'analyse d'examens complémentaires non invasifs suffisent au diagnostic étiologique. La prise en charge thérapeutique associe le traitement étiologique à l'oxygénothérapie selon certaines règles de prescription.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Hypoxémie ; Gaz du sang ; Hypoventilation alvéolaire ; Effet shunt ; Shunt vrai ; Diffusion alvéolocapillaire ; Insuffisance respiratoire chronique ; Oxygénothérapie

INTRODUCTION

La démarche diagnostique et thérapeutique devant une hypoxémie est différente selon le caractère aigu ou chronique de celle-ci. Cet article abordera essentiellement le cas de l'hypoxémie subaiguë ou chronique (*l'hypoxémie aiguë est développée dans le cadre de l'insuffisance respiratoire aiguë*). L'interrogatoire et l'examen clinique, les gaz du sang, la radiographie pulmonaire et l'électrocardiogramme permettent d'évaluer la gravité de l'hypoxémie et d'identifier, avec les épreuves fonctionnelles respiratoires, les pathologies les plus fréquemment en cause. Cette démarche diagnostique est essentielle afin de proposer un traitement étiologique, mais elle ne doit pas retarder le traitement symptomatique (oxygénothérapie) dans les situations critiques.

Chez l'homme comme chez tous les mammifères, l'apport d'oxygène (O_2) à la mitochondrie est indispensable au métabolisme aérobie et à l'intégrité cellulaire. En l'absence de système de stockage dans les tissus, seul un apport permanent d' O_2 adapté aux besoins métaboliques permet d'éviter la production d'acide lactique par le métabolisme anaérobie. Une diminution de la pression partielle d' O_2 dans les tissus (hypoxie tissulaire) peut aboutir au dysfonctionnement d'un organe, voire à la mort. Schématiquement, le transport de l' O_2 de l'air ambiant vers la mitochondrie dépend principalement : de la ventilation alvéolaire, de l'adéquation de la ventilation à la perfusion pulmonaire, de la quantité d'hémoglobine disponible et de son affinité pour l' O_2 , du débit cardiaque et du débit capillaire intratissulaire (Fig. 1).^[1]

DÉFINITION DE L'HYPOXÉMIE

La pression partielle artérielle en oxygène (PaO_2) est un indicateur facilement accessible de l'efficacité de l'échangeur pulmonaire dont la finalité est l'oxygénation tissulaire. Habituellement, l'hypoxémie est définie par une diminution de la PaO_2 lors de la mesure des gaz du sang (Tableau 1).^[2, 3] Elle constitue l'une des quatre causes d'hypoxie tissulaire avec l'anémie, l'hypoxie de stase (diminution du débit sanguin local ou cardiaque) et l'hypoxie histotoxique (altération de la respiration mitochondriale par intoxication par exemple).

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les trois mécanismes physiopathologiques les plus impliqués dans la genèse d'une hypoxémie sont : l'hypoventilation alvéolaire, les troubles de distribution du rapport ventilation/perfusion (V_A/Q) et les shunts (courts-circuits vasculaires droit-gauche et courts-circuits intrapulmonaires). Le rôle des troubles de la diffusion classiquement invoqué est plus discuté dans les causes d'hypoxémie franche. Enfin, la diminution de la pression partielle inspirée d'oxygène (PiO_2) est une situation moins fréquente, liée à l'environnement.

● Hypoventilation alvéolaire

L'hypoventilation alvéolaire peut être définie comme un défaut de renouvellement des gaz alvéolaires nécessaire au maintien d'une $PaCO_2$ normale. L'hypoventilation alvéolaire pure est une cause peu fréquente d'hypoxémie en pratique clinique. Dans la plupart des cas, l'hypoventilation alvéolaire est associée à une ou plusieurs autres causes d'hypoxémie. L'hypoventilation alvéolaire pure est habituellement liée à une dépression du système nerveux central par intoxication médicamenteuse ou à une pathologie neuromusculaire touchant les muscles respiratoires.

La ventilation totale d'un patient est le produit de la fréquence respiratoire par le volume courant. Elle est mesurée au cours de l'expiration (les volumes inspirés et expirés sont à peu près les mêmes) et est appelée ventilation expirée par minute ou V_E . V_E ($l \text{ min}^{-1}$) a deux composantes : la ventilation alvéolaire (V_A) qui contribue à l'élimination du CO_2 et la ventilation de l'espace mort (V_D) qui ne participe pas à cette élimination. Ainsi :

$$V_E = V_A + V_D$$

À l'état stable, la production de CO_2 (\dot{V}_{CO_2}) est égale à la quantité totale de CO_2 expirée en $ml \text{ min}^{-1}$. La quantité de CO_2 éliminée est déterminée par la ventilation alvéolaire (V_A) et la concentration fractionnaire de CO_2 dans le gaz alvéolaire ($F_A CO_2$). L'espace mort n'intervient pas car il ne participe pas aux échanges gazeux. Ainsi :

$$\dot{V}_{CO_2} (ml \text{ min}^{-1}) = V_A \times F_A CO_2$$

Cette équation peut être modifiée et exprimée avec les unités de mesure habituelles :

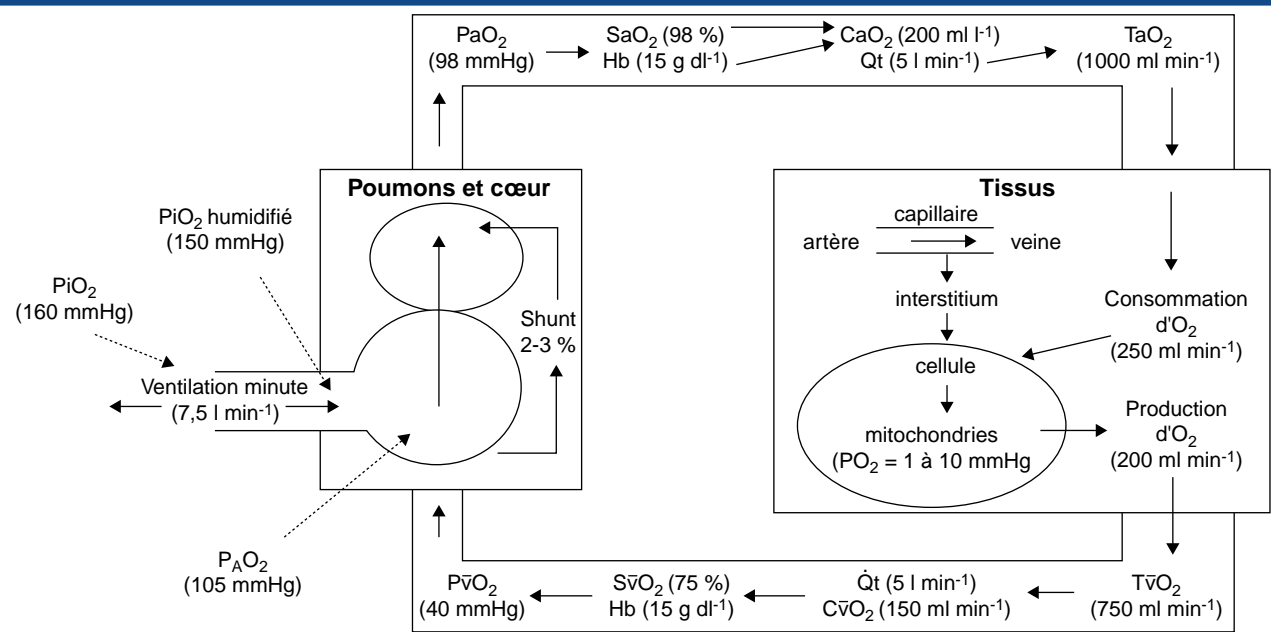


Figure 1 Transport de l’oxygène de l’air ambiant vers la mitochondrie (modifié d’après¹). Les valeurs entre parenthèses sont données à titre indicatif pour un sujet sain adulte de 70 kg avec une FiO₂ de 0,21, une pression barométrique à 760 mmHg et une pression de vapeur d’eau dans les voies aériennes à 47 mmHg. PiO₂ : pression artérielle inspirée d’O₂ ; PAO₂ : PO₂ alvéolaire ; PaO₂ : PO₂

artérielle ; PvO₂ : PO₂ du sang veineux mêlé ; Hb : hémoglobine ; SaO₂ : saturation artérielle de la Hb en O₂ ; SvO₂ : saturation de l’Hb en O₂ du sang veineux mêlé ; Qt : débit cardiaque ; CaO₂ : contenu artériel en O₂ = 1,34 × [Hb] × SaO₂ + 0,003 × PaO₂ ; CvO₂ : contenu veineux en O₂ ; TaO₂ : transport artériel en O₂ = CaO₂ × Qt ; TvO₂ : transport veineux en O₂ = CvO₂ × Qt.

Tableau 1. – Facteurs physiologiques de variation de la pression partielle en O ₂ du sang artériel (PaO ₂) (d’après ^{[2, 3])}	
Âge	Limites inférieures : – 85 mmHg à 20 ans – 75 mmHg à 60 ans (La PaO ₂ diminue jusqu’à 70 ans environ puis devient indépendante de l’âge)
PaCO ₂	Plus la PaCO ₂ est basse, plus la PaO ₂ devrait être élevée (hyper-ventilation) et inversement (hypoventilation) en l’absence de pathologie pulmonaire parenchymateuse Par exemple, à plus de 68 ans : – si PaCO ₂ = 34,5 mmHg ⇒ PaO ₂ normale = 84 ± 7,5 mmHg – si PaCO ₂ = 41 mmHg ⇒ PaO ₂ normale = 77 ± 7,5 mmHg
Altitude	À 1 200 m (valeur moyenne) : – PaO ₂ = 80 mmHg à 20 ans À 3 700 m : – PaO ₂ = 64,5 mmHg chez l’adulte
Posture	Diminution de la PaO ₂ en décubitus à partir de 45 ans
Poids	Diminution de la PaO ₂ de 1 mmHg pour une tranche d’augmentation de 10 points de l’index de Broca (100 × poids/taille (cm) – 100)

$$V_A (l\text{min}^{-1}) = \frac{V_{CO_2} (ml\text{min}^{-1})}{PaCO_2 (mmHg)} \times 0,863$$

La constante 0,863 est nécessaire compte tenu de l’expression de la \dot{V}_{CO_2} en conditions *standard temperature and pressure dry* (STPD) et de la V_A en conditions *body temperature ambient pressure saturated* (BTPS). Dans cette équation la P_ACO₂ (PCO₂ alvéolaire) est assimilée à la PaCO₂ (PCO₂ artérielle), ce qui est une approximation vraie pour l’ensemble des alvéoles mais pas pour toutes.

La relation entre la ventilation alvéolaire et la PaCO₂ est d’une importance fondamentale. Elle indique, par exemple, que lorsque la ventilation alvéolaire est divisée par deux, la PaCO₂ double (si \dot{V}_{CO_2} reste inchangée). Ainsi, lors d’une hypoventilation alvéolaire, l’hypoxémie s’accompagne d’une hypercapnie. La relation entre la baisse de la PaO₂ et l’augmentation de la PaCO₂ produite par l’hypoventilation peut être prédite par l’équation des gaz alvéolaires si l’on connaît la teneur en oxygène du gaz inspiré et la valeur du quotient respiratoire R (rapport production de CO₂/consommation d’O₂ ; dépendant du métabolisme des tissus et normalement égal à 0,8). La forme simplifiée de l’équation des gaz alvéolaire peut s’écrire :

$$P_A O_2 = P_I O_2 - \frac{P_A CO_2}{R}$$

(où P_ACO₂ = PaCO₂ ; P_IO₂ = FiO₂ × (P_B – P_{H₂O}) avec P_B = pression barométrique et P_{H₂O} = pression de vapeur d’eau dans les voies aériennes à 37 °C).^[4]

L’hypoxémie associée à l’hypoventilation ne résulte pas d’une défaillance des échanges gazeux mais d’une inadaptation de la pompe ventilatoire dans la plupart des cas. Une différence (ou gradient) alvéolo-artérielle en PO₂ [(A-a) O₂] normale (c’est-à-dire inférieure à 15 mmHg ou plus simplement une somme PaO₂ + PaCO₂ > 120 mmHg) est le témoin de l’efficacité des échanges gazeux et permet de distinguer une hypoventilation alvéolaire d’une autre cause d’hypoxémie.

● **Troubles de la distribution des rapports ventilation/perfusion (V_A/Q)**

La mauvaise harmonisation de la ventilation et du débit sanguin pulmonaire est responsable de la plupart des perturbations des échanges gazeux. Le poumon n’est pas constitué d’une simple unité d’échange gazeux mais comporte plusieurs millions d’unités perfusées en parallèle et ventilées à la fois en parallèle et en série. Cette distribution complexe de la ventilation et de la perfusion sanguine est influencée par des modifications physiologiques comme le changement de position et les variations de volumes pulmonaires par exemple, mais également par la pathologie.

Le rapport V_A/Q peut varier de zéro (zone perfusée mais non ventilée, ou shunt) à l’infini (zone ventilée mais non perfusée, ou espace mort). Ce rapport est un déterminant majeur de la composition gazeuse (PO₂ et PCO₂) du sang terminocapillaire au niveau d’une unité pulmonaire. En pathologie, quatre grands types d’anomalies du rapport V_A/Q peuvent être observés :

- l’effet shunt où V_A/Q est diminué (unités pulmonaires perfusées mais mal ventilées) ;
- le shunt vrai (abordé séparément bien que fréquemment associé à l’effet shunt en clinique) où V_A/Q = 0 (unités pulmonaires perfusées mais non ventilées) ;
- l’effet espace mort où V_A/Q est augmenté (unités pulmonaires ventilées mais mal perfusées) ;
- l’espace mort où V_A/Q tend vers l’infini (unités pulmonaires ventilées mais non perfusées).

Effet shunt

L’effet shunt correspond à la perfusion d’unités pulmonaires dont la ventilation est diminuée (Fig. 2). Les territoires à bas V_A/Q contribuent à l’hypoxémie contrairement aux territoires à hauts V_A/Q. Des zones à bas rapport V_A/Q se

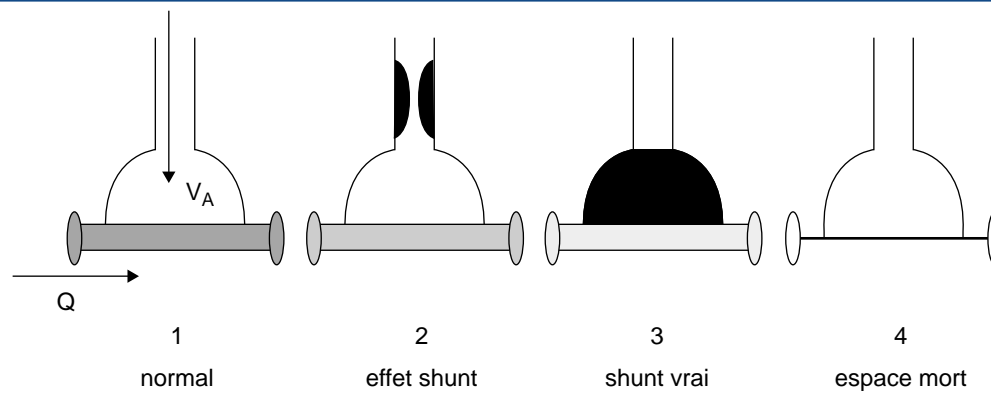


Figure 2 Représentation schématisée des anomalies de la ventilation et de la perfusion pulmonaire. 1. Rapport ventilation/perfusion (V_A/Q) normal. 2. Diminution du rapport V_A/Q (effet shunt) par diminution de la ventilation (obstruction des voies aériennes). 3. Persistance de la perfusion en l'absence de ventilation

($V_A/Q = 0$, shunt vrai). Le sang veineux mêlé traverse le capillaire pulmonaire sans participer aux échanges gazeux. 4. Ventilation d'unités pulmonaires non perfusées (V_A/Q tend vers l'infini, espace mort).

développent le plus souvent lors des bronchopneumopathies chroniques obstructives ou des pathologies interstitielles pulmonaires. Cependant, ces zones à bas V_A/Q peuvent également être observées lors de l'augmentation de la perfusion de territoires normalement ventilés. Cette situation peut survenir lors de l'embolie pulmonaire au cours de laquelle le débit sanguin des territoires vasculaires obstrués est redistribué dans les zones saines.

Des réflexes locaux interviennent pour atténuer les inégalités du rapport V_A/Q . L'augmentation de la PCO_2 dans les voies aériennes entraîne un relâchement des muscles lisses bronchiolaires qui tend à augmenter la ventilation locale. Un autre réflexe appelé vasoconstriction hypoxique intervient dans la régulation des rapports V_A/Q . L'apparition d'une zone perfusée mal ventilée entraîne une hypoxie alvéolaire. Cette hypoxie alvéolaire induit une contraction des muscles lisses des parois des petites artérioles adjacentes et permet la diminution de la perfusion. Ainsi, la vasoconstriction hypoxique tend à corriger l'effet shunt mais peut avoir des conséquences délétères au long cours en favorisant l'hypertension artérielle pulmonaire et l'insuffisance ventriculaire droite.

Le développement d'inégalités du rapport ventilation/perfusion retentit sur l'ensemble des échanges gazeux du poumon, c'est-à-dire sur sa capacité à capter l' O_2 et à rejeter le CO_2 . Les contenus en O_2 (C_{O_2} , définition Fig. 1) et en CO_2 (C_{CO_2}) des capillaires pulmonaires terminaux de chaque alvéole sont déterminés par les pressions partielles de ces gaz dans les alvéoles (identiques à celles des capillaires terminaux) et par les courbes de dissociation de l'hémoglobine pour ces deux gaz. La composition finale dépend non seulement des contenus en O_2 et en CO_2 mais aussi du niveau de perfusion de chaque compartiment alvéolaire. On pourrait donc s'attendre à retrouver une hypoxémie avec hypercapnie chez les patients présentant des inégalités V_A/Q . En réalité, une faible élévation de la $PaCO_2$ active les chémorécepteurs et stimule la ventilation minute qui agit essentiellement sur les territoires déjà correctement ventilés. L'augmentation de la ventilation augmente la PO_2 alvéolaire mais apporte peu de contenu en O_2 au capillaire pulmonaire. À l'inverse, le CO_2 est plus facilement éliminé par l'hyperventilation. Ainsi, une augmentation de la ventilation globale chez un patient présentant des anomalies des rapports V_A/Q évite l'hypercapnie mais ne corrige pas l'hypoxémie. Classiquement, l'effet shunt se traduit par une hypoxémie associée à une hypocapnie lors de la mesure des gaz du sang. Si les inégalités des V_A/Q augmentent de façon importante, l'augmentation de ventilation requise peut être supérieure aux capacités maximales du patient. Lorsque le travail respiratoire dépasse un niveau tolérable, la $PaCO_2$ augmente jusqu'à un nouvel état d'équilibre.^[4]

En dehors de l'hypoventilation alvéolaire, toutes les causes d'hypoxémie induisent une hyperventilation compensatoire responsable d'hypocapnie. L'apparition d'une hypercapnie est le témoin d'une fatigue musculaire dans la plupart des cas.

Espace mort et effet espace mort

L'espace mort correspond au volume d'air ayant pénétré dans le poumon qui ne participe pas aux échanges gazeux alvéolocapillaires (espace mort anatomique des voies aériennes de conduction et espace mort alvéolaire non perfusé, Fig. 2). L'effet espace mort résulte de la diminution de la perfusion d'unités alvéolaires qui restent ventilées. Les territoires où siège une obstruction vasculaire (embolie, thrombose...) développent un haut rapport V_A/Q , voire un espace mort suivant le degré d'atteinte vasculaire. L'emphysème pulmonaire,

pathologie au cours de laquelle la destruction du lit capillaire alvéolaire est souvent supérieure à la diminution de la ventilation, est une autre cause très fréquente de haut rapport V_A/Q .

Dans l'effet espace mort, l'hypoxémie est d'autant plus profonde que le nombre d'alvéoles ne participant plus aux échanges gazeux est important.

Shunt vrai

Le shunt correspond au passage de sang veineux dans le système artériel sans avoir traversé les zones ventilées du poumon. En situation normale, une partie du sang des artères bronchiques est drainé par les veines pulmonaires et une petite quantité de sang veineux coronarien se draine dans le ventricule gauche à travers les veines de Thébésius. Cet apport de sang appauvri en O_2 correspond au shunt physiologique droit-gauche estimé à 2-3 % du débit cardiaque. En pathologie, le shunt peut provenir de communications entre le cœur droit et le cœur gauche, de fistules artérioveineuses pulmonaires ou de sang veineux mêlé ayant traversé des zones pulmonaires non ventilées (Fig. 2). La diminution de la PaO_2 résulte de l'apport de sang non enrichi en O_2 . Physiologiquement, le shunt est défini par la persistance d'un gradient alvéoloartériel en O_2 ($[A-a] O_2$) élevé malgré l'inhalation d' O_2 pur. Dans le cas des shunts intrapulmonaires, l'absence totale de ventilation (atélectasies et œdèmes pulmonaires quelle qu'en soit l'origine) s'accompagne d'un certain débit de perfusion. Le sang capillaire circule au contact d'alvéoles non fonctionnelles, ce qui explique l'inefficacité de l' O_2 pur à corriger l'hypoxémie. Malgré ce court-circuit, la $PaCO_2$ n'est pas augmentée habituellement. En effet, la stimulation des chémorécepteurs par l'hypoxémie entraîne une hyperventilation qui, même si elle est modérée, suffit à normaliser la $PaCO_2$.

Lors d'un test d'hyperoxie, il faut s'assurer que la FI_{O_2} soit réellement à 100 % car les résultats des gaz du sang observés lors d'un effet shunt sévère peuvent être identiques à ceux d'un shunt tant que l' O_2 n'est pas administré à l'état pur. Après 30 minutes de ventilation avec une FI_{O_2} de 100 %, toutes les alvéoles sont supposées contenir de l' O_2 pur. Ainsi, lorsque le shunt est provoqué par l'addition de sang veineux mêlé \bar{v} (sang artériel pulmonaire) au sang provenant des capillaires c' (sang veineux pulmonaire), le débit relatif du shunt peut être calculé. Le débit total d' O_2 est le débit sanguin total (Q_T) multiplié par le contenu artériel en O_2 (CaO_2). Ce débit doit être égal à la somme des débits d' O_2 dans le sang shunté ($Q_s \times C_vO_2$) et le sang capillaire terminal [$Q_T - Q_s \times C_cO_2$]. Ainsi :

$$Q_T \times CaO_2 = (Q_s \times C_vO_2) + (Q_T - Q_s) \times C_cO_2$$

Le pourcentage de shunt peut donc être calculé par la formule :

$$Q_s / Q_T = (C_cO_2 - CaO_2) / (C_cO_2 - C_vO_2) \times 100$$

Sous FI_{O_2} à 100 %, l'influence des inégalités du rapport V_A/Q , de la diffusion et de la P_vO_2 sur le rapport Q_s/Q_T disparaissent. Pour ce calcul, on admet que la PO_2 dans le sang capillaire terminal (P_cO_2) est équivalente à la P_AO_2 calculée (cf. équation des gaz alvéolaires) et on déduit la saturation en O_2 de c' (ScO_2) grâce à une courbe standard de dissociation de l'hémoglobine. CcO_2 sera obtenu en multipliant ScO_2 au contenu du sang à concentration normale d'hémoglobine (20 ml d' O_2 100 ml⁻¹).

L'inhalation d' O_2 pur est une méthode très sensible de mesure du shunt. En effet, compte tenu de la forme de la courbe de dissociation de l'hémoglobine pour l' O_2 , lorsque la PO_2 est élevée (pente faible), une petite diminution du contenu artériel en O_2 entraîne une baisse relativement importante de la PO_2 .

Cependant, il faut noter que l'inhalation d'O₂ pur peut entraîner des atélectasies par absorption dans les alvéoles peu ventilées mais perfusées (remplacement de l'azote alvéolaire, gaz peu soluble qui évite le collapsus, par l'O₂ pur). Ces atélectasies peuvent aboutir à une surestimation du shunt par l'épreuve d'hyperoxie.^[4]

● Troubles de la diffusion

La diffusion d'un gaz en phase liquide ou dans un fragment tissulaire obéit à la loi de Fick dans laquelle interviennent la surface et l'épaisseur de la couche de tissu traversée. Certaines pathologies (pneumopathies infiltratives diffuses, fibrose pulmonaire...) entraînent des altérations histologiques de la membrane alvéolocapillaire (augmentation d'épaisseur par exemple) qui gênent le transfert de l'O₂ de l'alvéole vers le sang capillaire. Ces altérations de la membrane alvéolocapillaire sont susceptibles de diminuer la diffusion de l'O₂ surtout à l'exercice du fait d'une diminution du temps de transit capillaire en rapport avec l'augmentation du débit cardiaque. Le rôle des troubles de la diffusion dans la genèse de l'hypoxémie reste discuté, les anomalies du rapport V_A/Q ayant probablement une responsabilité plus importante.

● Diminution de pression partielle inspirée d'oxygène

L'hypoxémie secondaire à la respiration d'un mélange gazeux à faible FIO₂ est rare. Elle peut survenir en cas d'accumulation d'autres gaz (pièce enfumée, dégagement de CO₂ ou de méthane dans les mines...) ou de consommation de l'O₂ (incendie). En altitude, la baisse de la pression atmosphérique entraîne une baisse de la PO₂ inspirée alors que la composition de l'air n'est pas modifiée (FIO₂ = 0,21).

● Autres mécanismes d'hypoxémie

Si la PO₂ dans le sang veineux mêlé (P_vO₂) diminue, l'alvéole devra fournir plus d'O₂ au sang capillaire pulmonaire que si la P_vO₂ était normale. À ventilation constante, la PaO₂ devrait donc diminuer. Dans les conditions normales, la diminution de la P_vO₂ entraîne une augmentation plus importante de la ventilation que de la perfusion pulmonaire et la PaO₂ reste normale. En présence de trouble de la distribution des rapports V_A/Q ou de shunt vrai, les échanges gazeux déjà perturbés ne pourront pas s'adapter à la diminution de la P_vO₂. Théoriquement, la diminution de la P_vO₂ peut s'observer lorsque la consommation d'O₂ augmente à débit cardiaque constant, lorsque le débit cardiaque diminue à consommation d'O₂ constante et lorsque le contenu artériel en O₂ diminue à débit cardiaque et consommation d'O₂ constants.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE HYPOXÉMIE DE REPOS

La démarche diagnostique devant une hypoxémie de repos dépend du contexte clinique. Les hypoxémies graves observées dans l'insuffisance respiratoire aiguë nécessitent une prise en charge rapide en réanimation où des moyens d'investigation invasifs peuvent être nécessaires au diagnostic étiologique. En situation moins aiguë, l'interrogatoire, l'examen clinique, la radiographie pulmonaire et les épreuves fonctionnelles respiratoires permettent d'identifier la cause de l'hypoxémie.

● Interrogatoire

L'interrogatoire permet de préciser les facteurs de risque et antécédents du patient : âge, intoxication (tabac, alcool, toxicomanie intraveineuse), exposition professionnelle, animaux domestiques, pathologies connues (respiratoire, cardiovasculaire, neurologique et hépatique) et traitements. Généralement, l'hypoxémie s'accompagne d'une dyspnée. L'interrogatoire précise son mode d'installation (brutal ou progressif avec ou sans accalmie) et ses circonstances de survenue. Une dyspnée de décubitus (orthopnée) peut orienter vers un œdème pulmonaire, voire plus rarement vers une paralysie phrénique. Une dyspnée en position orthostatique (platypnée) évoque plutôt un syndrome hépatopulmonaire. Une dyspnée paroxystique nocturne ou survenant dans des conditions particulières (unité de lieu, facteurs déclenchants climatiques, saisonniers...) oriente vers un asthme.

La toux, l'expectoration, la perception de sifflements respiratoires et les douleurs thoraciques seront également recherchées et caractérisées à l'interrogatoire.

● Examen clinique

L'examen clinique est la première étape de l'évaluation de la gravité d'une hypoxémie. Les signes de mauvaise tolérance doivent être recherchés afin de ne pas retarder la mise en œuvre de thérapeutiques d'urgences, voire d'une

réanimation. L'inspection peut mettre en évidence des signes de lutte tel qu'un tirage avec mise en jeu des muscles respiratoires accessoires ou un balancement thoracoabdominal. L'examen recherche une cyanose, des sueurs, une tachycardie supérieure à 120 par minute, un pouls paradoxal ou des signes d'état de choc (marbrures, hypotension artérielle, oligoanurie). Le retentissement neurologique doit être évalué en recherchant des signes d'encéphalopathie respiratoire (astérisis, agitation ou somnolence, voire coma).

L'inspection peut révéler la présence de déformations thoraciques (cyphoscoliose) ou un hippocratisme digital (dilatation des bronches, fibrose pulmonaire, cancer bronchopulmonaire, cardiopathie et cirrhose hépatique pouvant être à l'origine d'une hypoxémie). La palpation et la percussion thoracique peuvent orienter vers un foyer de condensation alvéolaire ou un épanchement pleural liquidien. L'auscultation pulmonaire peut mettre en évidence des râles sibilants, des ronchus, des crépitations. L'auscultation cardiaque peut objectiver un souffle de valvulopathie, un frottement péricardique, des bruits de galop gauche. La recherche de signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite (œdème des membres inférieurs, turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire) et de phlébite des membres inférieurs est systématique.

● Examens complémentaires

Électrocardiogramme

L'électrocardiogramme peut révéler des anomalies évocatrices de cardiopathie (ischémique, rythmique ...) suggérant que l'hypoxémie pourrait être due à un œdème pulmonaire hémodynamique. Des anomalies compatibles avec une embolie pulmonaire (déviation axiale droite, aspect S1Q3...) peuvent être observées.

Radiographie thoracique

La découverte d'une hypoxémie impose l'analyse détaillée de la radiographie thoracique (clichés de bonne qualité, en inspiration, de face et de profil). Des anomalies parenchymateuses (syndrome interstitiel, hyperclartés, atélectasie...), pariétales (ascension d'une coupole diaphragmatique, cyphoscoliose, épanchement pleural liquidien...) ou une augmentation de l'index cardiothoracique doivent être recherchées. Une radiographie thoracique normale peut orienter vers une embolie pulmonaire, une pathologie musculaire ou une obstruction des voies aériennes supérieures.

Biologie

Les examens biologiques peuvent être utiles à l'orientation diagnostique mais dépendent du contexte. Ainsi, le dosage des D-Dimères est classiquement réalisé en cas de suspicion d'embolie pulmonaire.

Explorations fonctionnelles respiratoires

Dans la plupart des cas, les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont demandées pour explorer une dyspnée en dehors de tout contexte d'urgence. En routine, les EFR comportent la mesure des volumes pulmonaires et des débits ventilatoires forcés, la mesure des gaz du sang et de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone. L'hypoxémie est souvent mise en évidence à l'occasion de cette exploration (ou suspectée lors de l'oxymétrie de pouls en présence d'une baisse de la saturation en O₂ de l'hémoglobine cf. Tableau 2) et rattachée ou non à une anomalie ventilatoire. Les EFR permettent de préciser le type d'anomalie ventilatoire (obstructive ou restrictive) au cours d'une maladie respiratoire ou d'une maladie extrapulmonaire susceptible de retentir sur l'appareil respiratoire.

Le transfert de l'oxygène à travers la membrane alvéolocapillaire pulmonaire est évalué par la mesure de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone (CO). Schématiquement, la résistance pulmonaire au transfert du CO (1/TLco) est la somme de la résistance membranaire et de la résistance intracapillaire : $1/TLco = 1/Dm + 1/\theta Vc$ (où TLco : transfert pulmonaire du CO, Dm : diffusion membranaire, Vc : volume sanguin capillaire pulmonaire, θ : affinité entre CO et hémoglobine). Ces mesures dépendent de la surface d'échange (d'où l'intérêt du coefficient de transfert du CO [TLco/V_A] en cas de diminution du volume alvéolaire), de la distribution des rapports V_A/Q et du débit cardiaque. En pratique, cet examen est utile au diagnostic et à la surveillance des pathologies interstitielles pulmonaires. Une diminution isolée de la TLco associée à une hypoxémie peut également faire évoquer le diagnostic de maladie thromboembolique pulmonaire.

L'étude de la mécanique respiratoire, l'exploration des muscles respiratoires et de la commande ventilatoire, les épreuves d'exercice peuvent être utiles au diagnostic étiologique d'une hypoxémie mais ne sont pas demandés en première intention.

Tableau 2. – Mesure transcutanée de la saturation en O_2 de l'hémoglobine par oxymétrie de pouls (SpO_2)

Méthode basée sur la différence d'absorption de la lumière (rouge et infra-rouge) en fonction de l'oxygénation de l'hémoglobine
 Capteur digital ou au lobe de l'oreille
 Précision de 2 à 5 % (par rapport à la SaO_2) pour une SpO_2 de 70 à 100 %
 Nécessite un état circulatoire stable avec pouls artériel suffisant
 Ne détecte pas une baisse de SaO_2 liée à la présence d'HbCO
 Mesure faussée par le vernis à ongles, une lumière ambiante trop intense
 Mesure non fiable en cas d'hémoglobinopathie (selon certains auteurs, la pigmentation de la peau interviendrait également)
 Ne détecte pas l'hypoxémie modérée ni l'hyperoxie ; ne tient pas compte de la $PaCO_2$
 Valeur normale : $SpO_2 > 96\%$
 Intérêt pour l'orientation vers une hypoxémie devant une dyspnée, la détection des désaturations lors du sommeil, le test d'exercice, la surveillance continue de la SpO_2 (mais mesure de la SaO_2 par gaz du sang artériel nécessaire en cas de valeur faible)

Autres examens

Les autres examens complémentaires sont également réalisés en fonction du contexte : scintigraphie pulmonaire, échographie cardiaque, scanner thoracique, angiographie pulmonaire...

Diagnostic étiologique

Dans la plupart des cas, l'examen clinique, la radiographie thoracique et les EFR permettent d'identifier les pathologies les plus fréquemment responsables d'hypoxémie. Il s'agit des bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) (asthme, bronchite chronique obstructive, emphysème pulmonaire et dilatations des bronches) et des pathologies restrictives ou neuromusculaires qui représentent respectivement 70 et 30 % des causes d'insuffisance respiratoire chronique en France en dehors des pathologies respiratoires du sommeil.

Une démarche simplifiée pour l'interprétation d'une hypoxémie est proposée dans la Fig. 3. Les principales étiologies des hypoxémies sont classées par mécanisme physiopathologique dans le Tableau 3. Il faut cependant noter que plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent être impliqués dans la survenue d'une hypoxémie au cours d'une même pathologie.

Hypoxémie sans hypercapnie

En l'absence d'hypercapnie, les données spirométriques peuvent permettre d'objectiver un trouble ventilatoire obstructif ou restrictif.

Trouble ventilatoire obstructif

Au cours des BPCO, l'hypoxémie est principalement liée à un trouble de la distribution des rapports V_A/Q . Seule la technique des gaz inertes non utilisable en routine permet de déterminer la répartition des rapports V_A/Q et d'analyser la contribution d'une distribution anormale dans l'hypoxémie. Les données spirométriques (volume expiratoire maximale seconde [VEMS]) des patients présentant une BPCO ne sont pas corrélées à l'hypoxémie. Cependant, chez les patients dont le VEMS est supérieur à 50 % de la théorique, la valeur prédictive négative d'avoir une PaO_2 inférieure à 55 mmHg est estimée à 96 %.^[5]

Trouble ventilatoire restrictif

Au cours des pathologies restrictives interstitielles pulmonaires (fibrose pulmonaire), l'hypoxémie survient à l'effort avant de devenir permanente. L'hypoxémie est, dans ce cas, liée à un trouble de diffusion (corrélé à la diminution de la capacité de transfert du CO) associé à un trouble de distribution des V_A/Q .^[6, 7] Au cours de l'évolution des fibroses, la distensibilité du parenchyme diminue par réduction du nombre d'alvéoles fonctionnelles (remplies d'infiltrats inflammatoires ou remplacées par du tissu fibreux). Grâce à une hyperventilation compensatoire par augmentation de la fréquence respiratoire, la $PaCO_2$ reste normale, voire basse tant que le patient reste capable d'augmenter son travail respiratoire.

Le cas de l'obésité mérite d'être individualisé. Une hypoxémie modérée est fréquente chez les obèses. Elle n'est pas proportionnelle à l'index de masse corporelle (poids/taille²) vraisemblablement en raison d'une répartition variable des graisses au niveau thoracique et abdominal. Cette hypoxémie sans hypercapnie et sans anomalie spirométrique franche disparaît le plus souvent au test d'hyperventilation volontaire mais est aggravée par le décubitus dorsal. Elle est liée à un trouble de la distribution des V_A/Q par diminution de la ventilation des bases pulmonaires secondaire à l'obésité avec une perfusion relativement bien conservée.

Hypoxémie avec hypercapnie

La présence d'une hypercapnie implique l'existence d'une hypoventilation alvéolaire pure ($[A-a] O_2 < 15$ mmHg et $PaO_2 + PaCO_2 > 120$ mmHg, cf. « Hypoventilation alvéolaire ») ou d'une hypoventilation alvéolaire associée à une autre cause d'hypoxémie ($[A-a] O_2 > 15$ mmHg et $PaO_2 + PaCO_2 < 120$ mmHg). Les principales étiologies de l'hypoventilation alvéolaire sont classées par mécanisme physiopathologique dans le Tableau 3.

Lors d'une pathologie restrictive pariétale (cyphoscoliose ou pathologie neuromusculaire), la capacité de transfert du CO (plus exactement le coefficient de transfert $TLCO/V_A$) est normale et l'hypoxémie généralement associée à une

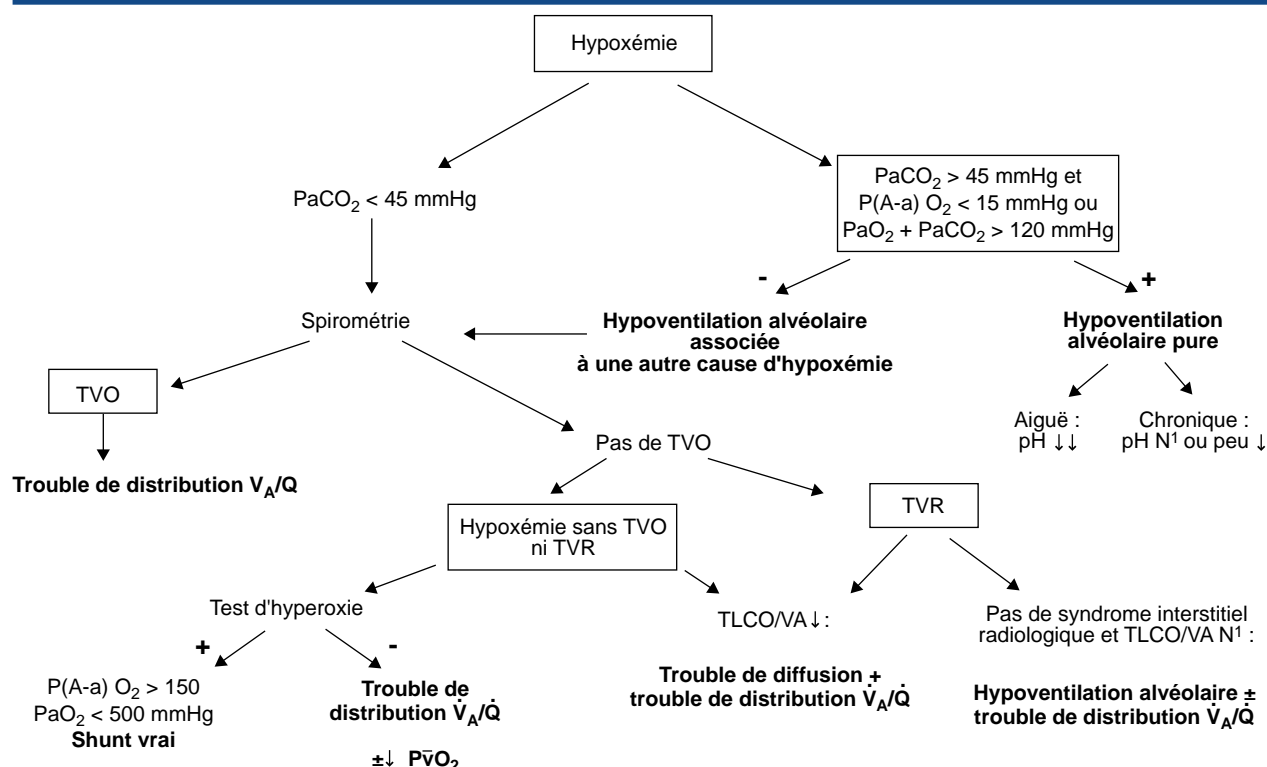


Figure 3 Démarche simplifiée pour l'interprétation d'une hypoxémie. P (A-a) O_2 : gradient alvéolo-artériel en PO_2 ; TVO : trouble ventilatoire obstructif ; TVR : trouble ventilatoire restrictif ; $TLCO/VA$: coefficient de transfert du CO ; PvO_2 : PO_2 dans le sang veineux mêlé.

Tableau 3. – Principales causes d’hypoxémie de repos

Hypoventilation alvéolaire	Atteintes du système nerveux central déprimant les centres respiratoires	<ul style="list-style-type: none">• Tumeurs, accident vasculaire bulbomédullaire, traumatismes, encéphalites, atteinte centrale des pathologies neurologiques• Hypoventilation chronique de l’obèse, hypothyroïdie, drogues déprimant le système nerveux central (narcotiques, alcool, sédatifs...), alcalose métabolique• Idiopathiques (syndrome d’Ondine)
	Altération de la fonction neuromusculaire	<ul style="list-style-type: none">• Compression ou section de la moelle cervicale (paralysie complète au-dessus de C4), maladie de Parkinson, pathologie des cornes antérieures de la moelle (polio-myélite...)• Polyradiculonévrites, atteintes des nerfs phréniques, myasthénie, polymyosites, toxines (tétanos, botulisme)
	Pathologie de la cage thoracique	<ul style="list-style-type: none">• Cyphoscoliose, spondylarthrite ankylosante, thoracoplastie• Fibrose ou calcification pleurale, épanchement liquidien ou gazeux• Obésité
	Hypoventilation alvéolaire pulmonaire (associée à une autre cause d’hypoxémie)	<ul style="list-style-type: none">• Obstruction des voies aériennes : asthme grave, bronchite chronique obstructive évoluée...(par épuisement des muscles respiratoires)• Restriction parenchymateuse (l’hypoventilation alvéolaire ne survient qu’en cas d’amputation majeure) : résection chirurgicale, lésions cicatricielles étendues (tuberculose)
Trouble de la distribution des rapports V_A/Q	Diminutions locales de la ventilation (effet shunt)	<ul style="list-style-type: none">• Asthme, bronchite chronique obstructive, emphysème pulmonaire, dilatation des bronches• Hypoventilations régionales des pathologies pariétales (obésité, déformation thoracique...), parenchymateuses (pneumopathies infectieuses...) ou bronchiques (corps étrangers...)
	Diminutions locales de la perfusion (effet espace mort)	<ul style="list-style-type: none">• Embolie pulmonaire (plusieurs mécanismes), emphysème, vascularites, hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) primitive
Shunt vrai	Intrapulmonaire	<ul style="list-style-type: none">• Trouble de ventilation (atélectasie, infection, œdème quelle que soit l’origine...)• Anévrysme artérioveineux, syndrome hépatopulmonaire• Étiologies avec HTAP par foramen ovale (FO) perméable, communications intracardiaques
	Extrapulmonaire	<ul style="list-style-type: none">• Sans HTAP : syndrome hépatopulmonaire ; réouverture du FO après pneumonectomie, ascension de la coupole droite, épanchement péricardique...
Trouble de diffusion	Atteinte de la membrane alvéolaire	<ul style="list-style-type: none">• Pneumopathie infiltrative diffuse, fibrose pulmonaire...
	Atteinte du lit capillaire	<ul style="list-style-type: none">• Embolie pulmonaire, vascularites, HTAP• Syndrome hépatopulmonaire

hypercapnie. L’hypoventilation alvéolaire est, dans ces conditions, liée à une diminution de l’efficacité de la pompe ventilatoire par contraintes mécaniques (diminution de la compliance thoracique) et faiblesse ou fatigue des muscles respiratoires.

Le syndrome obésité-hypoventilation est défini par l’association d’une hypoventilation alvéolaire chronique et d’une obésité (index de masse corporelle > 30 kg par mètre carré) chez des patients indemnes de pathologie respiratoire pouvant expliquer les anomalies gazométriques. Moins de 10 % des patients obèses seraient concernés par ce syndrome. Les mécanismes évoqués pour expliquer l’hypoventilation alvéolaire sont : des facteurs mécaniques (diminution de la compliance thoracique) aboutissant à une baisse du rendement du travail des muscles respiratoires ; un dysfonctionnement des centres respiratoires ; des apnées obstructives nocturnes.^[8]

Hypoxémie sans hypercapnie, sans anomalie spirométrique

■ **Shunt vrai**

La place des examens complémentaires est importante pour le diagnostic.

Le test d’hyperoxie, en l’absence d’anomalie spirométrique, peut être proposé à la recherche d’un shunt vrai (Fig. 3). Théoriquement, après 30 minutes de ventilation spontanée en O₂ pur, la PaO₂ devrait se situer à environ 680 mmHg ($PAO_2 = 1 \times (P_B - P_{H_2O}) - PaCO_2/R$ avec $P_B = 760$ mmHg, $P_{H_2O} = 47$ mmHg, $PaCO_2 = 38$ mmHg $R = 0,8$ et $[A-a] O_2 = 15$ mmHg). En pratique, on estime qu’un shunt vrai est pathologique si la PaO₂ est inférieure à 500 mmHg (les valeurs supérieures à 550 mmHg sont considérées comme normales).

La découverte d’un shunt vrai à l’épreuve d’hyperoxie doit faire réaliser une échographie cardiaque de contraste (injection de microbulles d’air dans une veine périphérique qui sont normalement captées lors de leur passage pulmonaire). Cet examen peut confirmer le shunt intrapulmonaire en visualisant un passage des microbulles dans les cavités gauches trois à six systoles après leur passage à droite ou bien oriente vers une communication interauriculaire en cas de passage franc des microbulles de l’oreillette droite vers l’oreillette gauche après une ou deux contractions cardiaques. L’échographie cardiaque de contraste reste la technique de référence dans le dépistage des shunts droit-gauche.

La scintigraphie pulmonaire de perfusion à l’albumine marquée au technétium 99m permet d’objectiver un shunt et peut le quantifier. Normalement, une radioactivité ne doit pas être détectée précocement au niveau des organes

périphériques (l’albumine marquée étant retenue dans les vaisseaux pulmonaires chez le sujet sain). La fixation extrapulmonaire de l’isotope signe la présence d’un shunt (intracardiaque ou intrapulmonaire).

L’élimination des gaz inertes est une technique essentiellement utilisée en recherche permettant de déterminer la part d’un trouble de distribution des rapports V_A/Q (par rapport au shunt et au trouble de diffusion) à l’origine d’une hypoxémie.

Dans les étiologies d’hypoxémie par shunt vrai, tous les troubles de ventilation pulmonaire peuvent être à l’origine de shunt vrai (atélectasie, pneumopathie infectieuse, œdème pulmonaire par insuffisance cardiaque gauche ou œdème lésionnel, etc.). Les shunts intracardiaques nécessitent une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) pour devenir droit-gauche et hypoxémiant. Les causes de shunts extrapulmonaires sans HTAP sont les cas particuliers de réouverture du foramen ovale^[9] et le syndrome hépatopulmonaire (SHP).

Le syndrome hépatopulmonaire (SHP) est défini par la triade : maladie hépatique, élévation du gradient alvéolo-artériel en O₂ ($[A-a] O_2 > 20$ mmHg) ou $PaO_2 < 70$ mmHg et dilatations vasculaires intrapulmonaires (révélées par échographie de contraste et scintigraphie pulmonaire de perfusion à l’albumine marquée). L’hépatopathie est le plus souvent une cirrhose. Une hypertension portale sans maladie hépatique doit aussi être recherchée. L’hypoxémie observée dans le SHP est complexe et multifactorielle associée à des degrés divers des shunts (surtout intrapulmonaires diffus ou localisés ; les shunts portopulmonaires et pleuropulmonaires étant rares et peu hypoxémiant), des troubles de distribution des V_A/Q et des modifications des échanges gazeux intrapulmonaires par dilatation des capillaires pulmonaires (effet diffusion-perfusion). Une hyperproduction de monoxyde d’azote (NO) serait impliquée dans la vasodilatation pulmonaire qui caractérise le SHP. Cette hypothèse pourrait être à la base de nouveaux traitements et constituer une alternative à la transplantation hépatique, seule thérapeutique actuellement capable de corriger l’hypoxémie.^[10]

■ **Absence de shunt vrai**

Devant une hypoxémie, l’absence d’anomalie spirométrique et la négativité du test d’hyperoxie peuvent s’observer dans les troubles de distribution des V_A/Q associés ou non à une baisse de la P_vO_2 . C’est par exemple le cas de l’embolie

pulmonaire qui peut également s'accompagner d'une diminution de la capacité de transfert du CO. L'hypoxémie observée dans l'embolie pulmonaire est de mécanisme complexe et comporte :

- des troubles de distribution des V_A/Q essentiellement, expliqués par une pneumoconstriction des zones embolisées et une redistribution du débit cardiaque vers les zones non occluses (diminuant le rapport V_A/Q) ;
- un shunt vrai (réouverture d'anastomoses artérioveineuses ou de foramen ovale par l'HTAP, atelectasies des zones de pneumoconstriction) ;
- une diminution de la P_{VO_2} par diminution du débit cardiaque et, de façon très théorique, un trouble de la diffusion et un effet espace mort. [11]

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Traitement étiologique

Dans la plupart des cas, une démarche diagnostique simple permet d'identifier la pathologie responsable de l'hypoxémie et de débiter le traitement étiologique. Cette prise en charge thérapeutique spécifique est détaillée dans les articles concernant les bronchopneumopathies chroniques obstructives, l'embolie pulmonaire, les pneumopathies infiltratives diffuses et l'insuffisance cardiaque gauche. Un traitement étiologique peut être proposé dans certaines pathologies neurologiques responsables d'hypoventilation alvéolaire. Les déformations rachidiennes potentiellement responsables d'hypoxémie peuvent bénéficier d'une correction chirurgicale. La prise en charge multidisciplinaire (nutritionnelle, neuropsychiatrique et pneumologique) de l'obésité (syndrome obésité-hypoventilation, syndrome d'apnée du sommeil) ne doit pas être négligée. Plus rarement, des anomalies cardiovasculaires responsables de shunt vrai justifieront d'un traitement en milieu spécialisé. Enfin, rappelons que seule la transplantation hépatique est actuellement capable de corriger l'hypoxémie dans le syndrome hépatopulmonaire.

Oxygénothérapie

Définition, justification et indications

L'inhalation d'air enrichi en oxygène constitue l'oxygénothérapie. Ce traitement symptomatique a pour but de corriger l'hypoxémie par augmentation de la fraction inspirée en O_2 (FiO_2) lors d'affections aiguës ou chroniques responsables d'effet shunt, de trouble de diffusion et d'hypoventilation alvéolaire associée. L'oxygénothérapie permet de diminuer l'hypoxie tissulaire en corrigeant l'hypoxémie. Dans l'hypoxémie chronique, l'apport d'oxygène améliore le transport de l' O_2 et l'oxygénation tissulaire. Il permet également de corriger ou de prévenir les effets secondaires observés au cours de l'hypoxie tissulaire chronique :

- diminution de la polyglobulie responsable d'hyperviscosité sanguine ;
- amélioration des troubles du rythme cardiaque pendant le sommeil ;
- diminution ou stabilisation de l'hypertension artérielle pulmonaire secondaire à la vasoconstriction hypoxique.

Chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec hypoxémie importante ($PaO_2 < 55$ mmHg) l'oxygénothérapie de longue durée (OLD, au moins 18 heures par 24 heures) améliore l'espérance et la qualité de vie. [12, 13] Il faut noter que plus de la moitié des insuffisants respiratoires sous OLD sont des patients souffrant de BPCO et que l'OLD donne de moins bons résultats dans les autres pathologies responsables d'hypoxémie chronique (fibrose pulmonaire, pneumoconiose, scoliose...). Les indications de l'OLD dans l'insuffisance respiratoire chronique sont résumées dans le Tableau 4. Il n'existe pas de contre-indication formelle à l'oxygénothérapie mais la poursuite d'une intoxication tabagique et les problèmes de coopération du patient doivent remettre en cause le traitement. L'hypercapnie chronique, même sévère, n'est pas une contre-indication à l'oxygénothérapie (aux débits habituels de 1 à 3 l min⁻¹) si la stabilité de la $PaCO_2$ est contrôlée par gazométrie artérielle sous O_2 . En cas d'exacerbation aiguë chez le patient hypercapnique chronique, l'apport d' O_2 sera très prudent, à faible débit, sous surveillance continue et adapté en fonction du contrôle répété des gaz du sang.

Modalités pratiques

Le but de l'oxygénothérapie est de ramener la PaO_2 à plus de 60 mmHg ou d'obtenir une SaO_2 supérieure à 90-92 % en raison de la forme de la courbe de dissociation de l'hémoglobine pour l' O_2 (Fig. 4). L'oxygénothérapie de longue

Tableau 4. – Indications de l'oxygénothérapie de longue durée dans l'insuffisance respiratoire chronique

Hypoxémie ($PaO_2 \leq 55$ mmHg) vérifiée sur deux mesures à 4 semaines d'intervalle, en dehors d'un épisode de décompensation, sous traitement médical optimal.

PaO_2 comprise entre 56 et 59 mmHg, en présence de :

- polyglobulie
- hypertension artérielle pulmonaire (écho-doppler cardiaque ou cathétérisme cardiaque droit)
- signes d'insuffisance cardiaque droite (œdèmes des membres inférieurs)
- désaturation nocturne en O_2 (SaO_2 nocturne moyenne ≤ 88 %) non apnéique

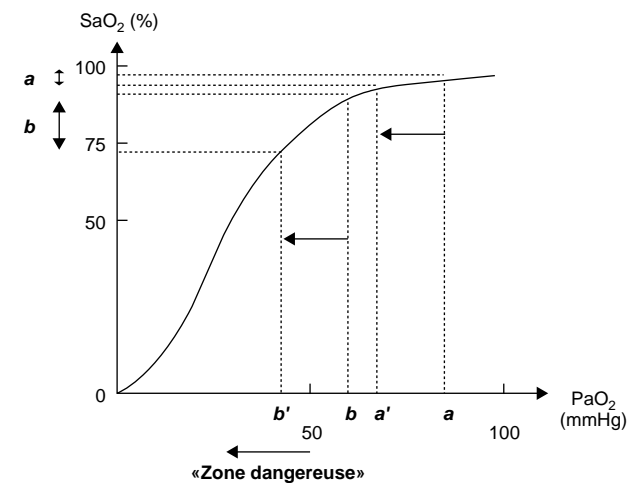


Figure 4 Relation PaO_2 – SaO_2 . Schématiquement, la SaO_2 reflète le transport de l' O_2 vers les tissus ($TaO_2 = \text{débit cardiaque} \times [1,34 \times (\text{hémoglobine}) \times SaO_2 + 0,003 \times PaO_2]$). Compte tenu de la forme de la courbe de dissociation de l'hémoglobine pour l' O_2 , une diminution d'environ 15 mmHg de la PaO_2 chez un sujet normal ($a-a'$) s'accompagnera d'une faible diminution de la SaO_2 . Au contraire, chez un sujet hypoxémique b , la même diminution de la PaO_2 (b') entraînera une chute importante de la SaO_2 . On considère qu'une « zone dangereuse » est atteinte lorsque $PaO_2 < 50$ mmHg (écroulement très rapide de la SaO_2). L'oxygénothérapie est indiquée lorsque la PaO_2 s'approche de cette zone ($PaO_2 < 60$ mmHg).

durée doit être supérieure à 16 heures par jour, et si possible supérieure à 18 heures par jour en couvrant la période de sommeil et les périodes d'exercice et d'activité. En général, des débits de 1 à 3 l min⁻¹ permettent d'obtenir une PaO_2 entre 65 et 75 mmHg au repos. Pour la déambulation et l'exercice physique, une augmentation de 1 à 2 l min⁻¹ du débit d' O_2 est le plus souvent suffisante. Le contrôle non invasif de la SaO_2 est facilement réalisable par oxymétrie de pouls (contrôle régulier généralement proposé par les associations non lucratives ou les sociétés privées spécialisées dans la fourniture d' O_2). Un contrôle semestriel des gaz du sang sous O_2 est néanmoins souhaitable après une période initiale de surveillance plus rapprochée et en dehors de tout événement intercurrent.

Sources d' O_2

Il existe trois sources possibles d' O_2 : l' O_2 gazeux, les extracteurs ou concentrateurs et l' O_2 liquide. Les obus d' O_2 gazeux ne sont plus utilisés qu'à titre de secours. Les petites bouteilles d' O_2 gazeux peuvent assurer une autonomie d'environ 2 heures à un débit de 3 l min⁻¹ pour la déambulation. Les extracteurs constituent une source fixe d' O_2 , relativement peu coûteuse, fournissant des débits d' O_2 inférieurs à 6 l min⁻¹. L' O_2 liquide a l'avantage de stocker l' O_2 sous un faible volume et de permettre grâce à l'utilisation d'un réservoir portatif (stroller), facilement rechargeable sur un réservoir principal (liberator), une autonomie d'au moins 4 heures avec un débit de 3 l min⁻¹. L' O_2 liquide, pratique pour l'oxygénothérapie de déambulation, a un coût supérieur à celui des extracteurs.

Mode d'administration

Les lunettes à oxygène sont les plus utilisées pour l'oxygénothérapie de longue durée. La sonde nasale (enfoncée jusqu'au nasopharynx) nécessite une surveillance régulière de sa perméabilité. Les masques à O_2 permettent de délivrer un mélange gazeux plus précis (masque à valve de Venturi). Leur

utilisation est parfois nécessaire en cas d'hypoxémie majeure car une FiO₂ de 50 % peut être atteinte (avec l'O₂ nasale, la FiO₂ est d'environ 40 % si le débit d'O₂ = 10 l min⁻¹ mais diminue si le patient hyperventile). Les cathéters transtrachéaux, proposés dans la fibrose pulmonaire évoluée et l'insuffisance respiratoire obstructive grave nécessitant des débits d'O₂ élevés (> 6 l min⁻¹) sont d'utilisation plus délicate. L'association à des valves économiseuses d'O₂ est possible.

■ Mise en place de l'oxygénothérapie

Lorsque les critères de gravité de l'hypoxémie chronique sont présents (Tableau 3), l'oxygénothérapie de longue durée est prise en charge à 100 % par

la Sécurité sociale en France. Des associations non lucratives (centres régionaux de l'Association nationale pour le traitement à domicile de l'insuffisance respiratoire, ANTADIR) et des sociétés privées spécialisées dans les soins à domicile peuvent assurer (sur demande d'entente préalable spécifique) la fourniture en O₂ de même que la surveillance, le renouvellement et l'entretien du matériel associé. Le bilan initial peut être réalisé en ambulatoire en milieu spécialisé. La surveillance régulière est avant tout clinique en dehors des consultations spécialisées semestrielles comportant la gazométrie artérielle, la numération-formule sanguine (NFS) (hématocrite) ainsi que l'épreuve fonctionnelle respiratoire et l'ECG selon les cas.

M. Bonay

Adresse e-mail: marcel.bonay@bch.ap-hop-paris.fr

Service de physiologie-explorations fonctionnelles et service de pneumologie, hôpital Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France ;
Unité INSERM 408, faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri-Huchard, BP 416, 75870 Paris cedex 18, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : M. Bonay. Démarche diagnostique et thérapeutique devant une hypoxémie.
Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Traité de Médecine Akos, 6-0655, 2004, 8 p

R É F É R E N C E S

[1] Treacher DF, Leach RM. Oxygen transport-1. Basic principles. *Br Med J* 1998; 317: 1302-1306

[2] Guénard H, Teisseire B. Gaz du sang : méthodes d'évaluation, interprétation. *Rev Mal Respir* 1986; 3: 369-378

[3] Guénard H. Respiration et vieillissement. *Rev Mal Respir* 1998; 15: 713-721

[4] West JB. Respiratory physiology –the essentials. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990

[5] Perez T. Mécanismes de l'hypoxémie des BPCO. *Rev Mal Respir* 2001; 18: 4S1-4S4

[6] Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. State of the Art/Conference Report. Clinical advances in pulmonary gas exchange. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 883-888

[7] Yamaguchi K, Mori M, Kawai A, Takasugi T, Oyamada Y, Koda E. Inhomogeneities of ventilation and the diffusing capacity to perfusion in various chronic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 86-93

[8] Kessler R, Weitzenblum E, Chaouat A, Beau-Faller M, Krieger J, Schinkewitch P. Syndrome obésité-hypoventilation et insuffisance respiratoire. *Rev Mal Respir* 2000; 17: 1S223-1S225

[9] Ghamande S, Ramsey R, Rhodes JF, Stoller JK. Right hemidiaphragmatic elevation with a right-to-left interatrial shunt through a patent foramen ovale. A case report and literature review. *Chest* 2001; 120: 2094-2096

[10] Robert V, Chabot F, Vial B, Guiot P, Poussel JF, Polu JM. Syndrome hépatopulmonaire. Physiopathologie des anomalies des échanges gazeux. *Rev Mal Respir* 1999; 16: 769-779

[11] Manier G, Castaing Y. Physiopathologie des échanges gazeux au cours de l'embolie pulmonaire. In: Lemaire F, Desmonts JM, eds. *Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde*. Paris: Masson, 1990; 55-68

[12] Nocturnal oxygen therapy trial group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-398

[13] Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Charpentier C, Beau-Faller M, Schott R. Oxygénothérapie de longue durée dans l'insuffisance respiratoire chronique. *Encycl Méd Chir* 2001; 5(Elsevier SAS, Paris), Pneumologie, 6-040-L-50

DIABÈTE NON INSULINODÉPENDANT

C SACHON, A GRIMALDI, N MASSEBOEUF, E CORSET

Le traitement du diabète non insulinodépendant (DNID) a connu quatre évolutions. La diététique n'est ni hypoglycémique ni hypolipidique ; il est tout aussi essentiel de combattre l'insulinorésistance grâce à une activité physique quotidienne et à la prescription de médicaments insulinosensibilisants ; en cas d'échec, on a recours plus précocement à l'insulinothérapie associée aux hypoglycémifiants oraux ; le malade doit devenir son propre thérapeute grâce à une autosurveillance glycémique. Le médecin quitte alors son rôle de prescripteur et d'ordonnateur pour celui de conseiller et d'éducateur.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Le DNID résulte d'une insulinorésistance et d'une insulinodéficience.

Au cours des années précédant le DNID, il existe un hyperinsulinisme consécutif à une insulinorésistance, essentiellement musculaire. Après cette phase d'hyperinsulinisme euglycémique, l'insulinosécrétion décroît, et la glycémie à jeun augmente progressivement. L'insulinodéficience devient absolue lorsque la glycémie à jeun atteint 2 g/L. L'insulinorésistance responsable du diabète a trois composantes.

Une composante génétique, retrouvée chez les enfants ayant une tolérance glucidique strictement normale, mais dont les parents sont diabétiques non insulinodépendants.

Une composante hémodynamique, marquée par une diminution de la densité capillaire musculaire qui pourrait être responsable à la fois d'une augmentation des résistances vasculaires favorisant l'hypertension artérielle et d'une insulinorésistance.

Une composante métabolique secondaire à la lipo-oxydation due à l'obésité et plus particulièrement à l'excès de tissu adipeux viscéral libérant une grande quantité d'acides gras libres. Le flux portal d'acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogenèse hépatique. De plus, au niveau musculaire, l'oxydation des acides gras libres inhibe l'oxydation du glucose.

OBJECTIFS DU TRAITEMENT

● Prévention des complications de micro- et de macroangiopathie

Prévention de la microangiopathie

Il semble qu'il suffise d'obtenir une hémoglobine (Hb) A_{1c} inférieure à 7 % (N : 4-5 à 6 %), soit une

moyenne glycémique inférieure à 1,50 g/L. Cela équivaut à obtenir une glycémie préprandiale inférieure à 1,40 g/L, et postprandiale inférieure à 1,80 g/L. Ces objectifs glycémiques sont valables pour la prévention de la rétinopathie et de la glomérulopathie diabétique. Pour la neuropathie, les objectifs glycémiques doivent être plus stricts. Ils doivent être révisés lorsqu'il s'agit de personnes âgées dont l'espérance de vie est inférieure à 10 ans et qui ne présentent aucune complication microvasculaire (pas de rétinopathie diabétique). Il faut alors éviter prioritairement l'hypoglycémie, sans opter toutefois pour une hyperglycémie trop importante favorisant les infections à répétition. Des glycémies préprandiales autour de 2 g/L paraissent acceptables. En revanche, s'il existe une rétinopathie, quel que soit l'âge, les glycémies préprandiales doivent idéalement être inférieures à 1,60 g/L pour limiter le risque d'aggravation.

Chez une jeune femme diabétique non insulinodépendante ayant un désir de grossesse, l'objectif glycémique doit être beaucoup plus strict : glycémies à jeun inférieures à 0,90 g/L, glycémies postprandiales inférieures à 1,20 g/L sous régime (et arrêt des hypoglycémifiants oraux), et si nécessaire insulinothérapie avant même l'arrêt de la contraception.

Objectifs glycémiques de prévention de la microangiopathie

Glycémie à jeun < 1,40 g/L

Glycémie postprandiale < 1,80 g/L

HbA_{1c} ≤ 7 %, voire ≤ 7,5 % (N : 4-5 à 6 %)

(glycémie moyenne ≤ 1,50 à 1,60 g/L)

Prévention de la macroangiopathie

La pression artérielle doit être inférieure à 140/90 mmHg.

Les triglycérides doivent être inférieurs à 1,50 g/L et l'HDL-cholestérol (*high density lipoprotein*) supérieur à 0,35 g/L chez l'homme et 0,40 g/L chez la femme.

La glycémie n'est qu'un marqueur de risque et il convient de normaliser les autres facteurs de risque vasculaires.

L'arrêt de l'intoxication tabagique est d'autant plus justifié que 65 % des accidents cardiovasculaires des diabétiques surviennent chez les patients tabagiques. Une aide antitabac doit être proposée si besoin.

Difficultés de prise en charge du DNID

La prise en charge du DNID sous-entend des changements de comportement, tant de la part des patients, que des soignants

✓ *Difficultés liées à la maladie :*

– *maladie asymptomatique = maladie insouciant...*

✓ *Difficultés liées au malade :*

– *il doit être actif dans sa prise en charge ;*

– *sentiment de culpabilité lié à l'excès de nourriture, au plaisir de manger, au regard des autres...*

– *sentiment d'incapacité à faire face aux difficultés, engendrant le fatalisme et la « politique de l'autruche ».*

✓ *Difficultés liées aux soignants :*

« *perte du pouvoir* » :

– *ils sont plus formés à la prise en charge de la maladie aiguë que de la maladie chronique ;*

– *nécessité de partage de connaissances avec les malades ;*

formation des patients ;

– *nécessité de travail d'équipe.*

L'exercice physique doit être fortement conseillé aux diabétiques non insulinodépendants.

Chez la femme, le traitement hormonal substitutif de la ménopause comportant des œstrogènes naturels par voie percutanée n'est pas contre-indiqué, au contraire.

TRAITEMENT DU DNID

● **Principes diététiques chez le diabétique non insulinodépendant**

En fait, la composition du régime diabétique correspond à celle qui est conseillée pour l'ensemble de la population.

Restriction calorique

La restriction calorique dépend des résultats de l'enquête alimentaire. Il est totalement irréaliste de proposer un régime qui donne faim. En règle générale, on ne descendra pas en dessous de 1 500 cal/j. Elle doit porter sur la diminution de la consommation des graisses et de l'alcool. Les glucides doivent être présents, c'est pourquoi, pour éviter la faim, on conseillera une consommation associée de féculents et de légumes verts. Pour éviter les grignotages de fin d'après-midi et les compulsions alimentaires, il faut proposer au moins trois repas équilibrés par jour, petit déjeuner, déjeuner et dîner, et il est même parfois souhaitable de proposer la prise d'une collation systématique vers 16 ou 17 heures (fruit ou laitage + boisson chaude, thé ou café).

Comment prescrire un régime ?

- ✓ **Tenir compte de l'enquête alimentaire et comportementale.**
- ✓ **Quel qu'il soit, un régime n'est pas réaliste s'il s'accompagne d'une sensation de faim.**
- ✓ **Il doit comporter trois repas par jour avec, si besoin, des collations.**

Graisses

On conseille aux diabétiques de diminuer leurs apports en graisses, surtout saturées, celles-ci favorisant l'insulinorésistance et l'athérosclérose. On recommande donc l'augmentation relative de la consommation en poisson et en huiles végétales poly- et mono-insaturées (huile d'olive, d'arachide et de colza) (tableaux I, II).

Attention aux graisses !

- Apports caloriques des pommes de terre selon le mode de préparation**
200 g de purée (15 % de glucides) + 1 noix de beurre = 300 calories.
100 g de frites (50 % de glucides) = 15 frites = 400 calories.
100 g de chips (50 % de glucides) = 1 paquet moyen = 500 calories.

Tableau I. – Les différentes graisses.

Graisses saturées	Graisses mono-insaturées	Graisses poly-insaturées
(À consommer modérément) Lait entier, fromage, beurre, crème fraîche Margarines ordinaires (enveloppées dans du papier aluminium), végétaline Noix de coco Pâtisseries, viennoiseries	(À privilégier en priorité) Huile d'olive, d'arachide, de colza Avocat, olives	(À privilégier) Poissons gras Huile de tournesol, de maïs, de soja, de noix, de pépins de raisin Margarine au tournesol ou au maïs (en barquettes)
		Huile Isio™ 4 Noix, noisettes, amandes
Charcuterie, viandes grasses, abats, œufs Saindoux, graisse d'oie Chocolat		

Tableau II. – Teneur en matières grasses des fromages.

Fromages	% matières grasses	% réel de graisses
Fromage blanc ou petits-suisse	40	10
Fromage blanc ou petits-suisse	20	5
Fromage blanc ou petits-suisse à 0 %	0	0
Yaourt		1
Camembert, brie, chaource	45	20 à 25
Gruyère, roquefort, reblochon, munster, raclette	50 à 55	25 à 30
Doubles et triples crèmes : Boursault, Boursin, Caprice des Dieux	60 à 65	35 à 40

Une portion de fromage = 30 à 40 g.
Une portion de fromage blanc = 100 g.
Le taux de matières grasses correspond au taux de matières grasses contenu dans « l'extrait sec » du fromage lorsque l'eau contenue a été entièrement éliminée.

Le vin, le whisky, la vodka et le rhum ne contiennent pas de sucre, mais ils contiennent des calories !
Un verre de vin ou une dose d'alcool fort = 70 calories.
Apéritif anisé, bière et cidre contiennent 5 % de glucides.
Liqueurs et vins cuits contiennent 15 % de glucides.

Glucides

En ce qui concerne les glucides, on distingue aujourd'hui deux notions.

D'abord la **rapidité de l'ascension glycémique** après l'ingestion de glucides, qui dépend du temps de transit gastrique et de l'accessibilité aux enzymes digestifs. La vidange gastrique est ralentie par l'augmentation de la teneur en graisses et en protéines et par la richesse en fibres alimentaires. De la même façon, les aliments solides sont digérés plus lentement que les aliments liquides, et les aliments froids sont moins rapidement absorbés que les aliments tièdes. Au cours d'un repas mixte, il existe une vitesse moyenne de transit gastrique. L'accessibilité aux enzymes digestifs dépend surtout

de l'existence éventuelle d'une enveloppe fibreuse plus ou moins respectée par les préparations industrielles et par la cuisson.

Ensuite, l'**index glycémique** : c'est l'importance de l'hyperglycémie provoquée par un aliment en relation avec un aliment de référence (glucose ou pain).

Le pain, la pomme de terre, la semoule et les carottes, qui ont comme le glucose un index glycémique élevé (70 à 100), sont fortement hyperglycémiantes.

Les fruits, les pâtes alimentaires, le riz et le sucre (saccharose) ont un index glycémique moyen (40 à 60), c'est-à-dire modérément hyperglycémiant (le riz a un index variable selon sa provenance, son raffinement et son degré de cuisson).

Le fructose, les laitages, les légumineuses (haricots blancs, lentilles...) ont un index glycémique bas (20 à 40), et sont donc peu hyperglycémiantes.

Les glucides doivent être présents à chaque repas. Ce n'est pas un régime hypoglycémique.

Le pain est très hyperglycémiant.
Les fruits sont modérément hyperglycémiantes.
Les légumineuses sont peu hyperglycémiantes.

Conseil diététique

Il doit également porter sur la façon de manger. Il est conseillé de s'asseoir pour manger, et de fixer avant les repas la quantité d'un certain nombre d'aliments dont la consommation doit être limitée. En règle générale, on ne fixe pas d'interdit. Prendre des féculents, mais ne pas se resservir, prendre des légumes verts à volonté, boire entre les plats et

manger lentement en posant la fourchette entre chaque bouchée favorisent l'apparition plus rapide de la sensation de satiété.

Les édulcorants sont autorisés, toutefois, il faut savoir que « sans sucre » signifie seulement sans saccharose et non sans glucides ; ainsi, un produit sans sucre peut contenir du fructose, des polyols ou du sorbitol. Attention aux produits allégés : le chocolat *light* contient moins de glucides, mais plus de lipides que le vrai chocolat !

Attention : sans sucre signifie seulement sans saccharose et non sans glucides !

Les substituts de repas peuvent présenter un intérêt chez les diabétiques obèses, ils peuvent être prescrits soit comme un substitut d'un des trois repas, en y ajoutant un fruit et un laitage, afin de respecter l'équilibre alimentaire, soit comme collation en fin d'après-midi pour éviter compulsions ou grignotage.

Éducation du patient

Il est indispensable que le diabétique sache que le pain contient 50 % de glucides, c'est-à-dire que dans 50 g de pain, il y a 25 g de sucre, soit cinq morceaux de sucre n° 4. Il est important de rappeler que toutes les huiles sont aussi caloriques les unes que les autres, à l'exclusion de l'huile de paraffine qui est acalorique.

D'autres erreurs sont classiques en matière de diététique : le gruyère est considéré comme un fromage de régime, le vin est suspect de contenir du sucre... autant d'erreurs qu'il faut corriger en apprenant au malade à composer des repas équilibrés et à utiliser les équivalences qui permettent de consommer tous les aliments sans excès.

50 g de pain = cinq morceaux de sucre n° 4 = 25 g de sucre.

Un fruit moyen = trois à quatre morceaux de sucre n° 4 = 15 à 20 g de sucre.

● Exercice physique

Arguments physiopathologiques

L'importance de l'activité physique est essentielle dans le traitement du DNID. En effet, le tissu musculaire est quantitativement le tissu le plus important pour le métabolisme du glucose. Les muscles oxydent et stockent 70 % des glucides ingérés. L'insulinorésistance observée dans le DNID prédomine au niveau du tissu musculaire, alors que le tissu adipeux reste relativement sensible à l'insuline. L'insuline augmente le transport intramusculaire du glucose, mais elle facilite en même temps la prise de poids. Le médicament idéal du DNID devrait donc avoir les mêmes effets que l'insuline sur le tissu musculaire, en particulier sur le transport du glucose, et avoir des effets opposés à ceux de l'insuline sur le tissu adipeux : c'est le cas de l'exercice musculaire. En effet, l'exercice physique augmente les besoins en acide adénosine triphosphorique (ATP) au niveau de la cellule musculaire, ce qui stimule la glycolyse musculaire puis entraîne une activation et une

translocation des transporteurs de glucose, dits GLUT 4, de la même façon que le fait l'insuline. L'augmentation du transport intramusculaire du glucose persiste 12 à 24 heures après un effort suffisamment intense. Par ailleurs, l'activité physique entraîne une augmentation du débit sanguin musculaire chez les sujets entraînés, et une augmentation de la densité des capillaires musculaires. L'activité physique augmente également la masse musculaire, en particulier le pourcentage des fibres musculaires au métabolisme gluco-oxydatif insulinosensible.

Effets bénéfiques de l'exercice musculaire. Intérêt chez le DNID

- ✓ **Augmentation du transport intramusculaire du glucose.**
- ✓ **Augmentation du débit sanguin musculaire.**
- ✓ **Augmentation de la densité des capillaires musculaires.**
- ✓ **Augmentation de la masse musculaire, d'où amélioration de la sensibilité à l'insuline, baisse de la pression artérielle, amélioration du bilan lipidique...**

L'exercice musculaire a les mêmes effets que l'insuline au niveau du tissu musculaire mais non au niveau du tissu adipeux.

Comment prescrire l'activité physique ?

Il est **indispensable d'en expliquer l'importance au malade**, voire même de lui faire mesurer sa glycémie avant et 2 heures après une activité physique importante. L'évaluation de l'efficacité de l'activité physique sera source de motivation importante pour le diabétique.

Pour être efficace, l'activité physique doit être **suffisante et régulière**, avec au moins 30 minutes d'activité comportant une sueur, 2 heures de marche tous les 2 jours, ou encore 1 heure de marche chaque jour.

L'activité doit être **adaptée aux goûts et aux possibilités du malade** : marche, natation, jardinage, sport collectif, inscription à un club de gymnastique...

La **tenue d'un carnet de surveillance** pourra aider le patient à respecter son contrat. Sur ce carnet, le malade pourra indiquer la nature et la durée quotidienne de l'activité physique, mais également les écarts diététiques (« en plus ou en moins ») et les résultats glycémiques. Ce carnet permettra un dialogue avec le médecin traitant et l'adaptation de la prise en charge en fonction des résultats.

Si le diabétique a plus de 50 ans et s'il présente des facteurs de risque vasculaires, **il sera prudent de réaliser un test d'effort** avant de prescrire l'activité physique de façon à rechercher l'existence d'une ischémie myocardique silencieuse.

Il faudra vérifier l'**absence de risque podologique** (ni artérite, ni neuropathie). En cas de risque, des précautions particulières doivent être prises, concernant notamment la qualité des chaussures utilisées et la durée plus limitée de la marche.

Il faudra informer le patient du **risque hypoglycémique** au cours de l'activité physique et

l'éduquer à adapter son traitement lorsqu'il fait du sport : diminution éventuelle des sulfamides hypoglycémiantes avant une activité physique importante. Cette mesure devra bien sûr s'accompagner d'un autocontrôle glycémique avant et après l'activité physique.

● Hypoglycémiantes oraux

Il existe actuellement trois familles d'antidiabétiques oraux : les sulfamides hypoglycémiantes, les biguanides et les inhibiteurs des α -glucosidases.

Sulfamides hypoglycémiantes (tableau III)

Ils agissent en se liant à un récepteur spécifique présent sur la membrane de la cellule B pancréatique. Il s'agit en réalité d'une sous-unité du canal potassique ATP dépendant dont ils provoquent la fermeture. Cette fermeture entraîne une modification des flux ioniques (potassique puis calcique) et des modifications électriques à l'origine de l'excrétion d'insuline. Physiologiquement, le canal potassique est sous la dépendance du rapport ATP/ADP (acide adénosine diphosphorique) intracellulaire ; l'élévation de ce rapport par l'oxydation intramitochondriale du glucose lors de l'hyperglycémie déclenche la fermeture du canal. Les sulfamides hypoglycémiantes sont inefficaces chez les diabétiques insulinodépendants, incapables de sécréter de l'insuline. Les sulfamides hypoglycémiantes stimulent donc l'insulinosécrétion et peuvent être responsables d'une prise de poids de 2 à 3 kg. Ils comportent un risque hypoglycémique. Ce risque s'observe avec tous les sulfamides hypoglycémiantes. Il est cependant plus important avec les sulfamides de première génération, à durée d'action particulièrement longue (Diabinèse® et Glucidoral®, qui ne doivent plus être utilisés), et avec le Daonil®, sulfamide hypoglycémiant le plus puissant dont la demi-vie plasmatique de 5 heures masque en réalité une durée d'action prolongée. Le Daonil® existe sous trois formes : le Daonil® 5 mg, l'Hémi-Daonil® 2,5 mg et le Daonil® Faible 1,25 mg. Classiquement, on prescrit les sulfamides à raison d'un comprimé avant chaque repas. Il semble cependant que leur durée d'action, suffisamment prolongée pour la plupart, permette leur administration en deux prises, 1 comprimé le matin, 2 le soir, ou l'inverse, voire en une seule prise. Cela peut permettre d'éviter la prise du midi, souvent oubliée par le malade.

Les sulfamides hypoglycémiantes stimulent la sécrétion d'insuline. Ils comportent donc un risque d'hypoglycémie.

Les hypoglycémies sous sulfamides hypoglycémiantes surviennent surtout en fin d'après-midi (vers 18 heures). Un diabétique traité par sulfamides hypoglycémiantes doit être averti du risque d'hypoglycémie et avoir du sucre sur lui.

■ **Règles à respecter lors de la prescription de sulfamides hypoglycémiantes**

Attention aux risques hypoglycémiques, en particulier chez le sujet âgé.

Commencer par des posologies faibles en augmentant progressivement en fonction des résultats glycémiques et des objectifs fixés.

Tableau III. – Sulfamides hypoglycémiants.

	Nom de spécialité®	Dénomination commune	Demi-vie plasmatique	Durée d'action	Puissance d'action	Posologie	Prix 1997 (francs)
Sulfamides hypoglycémiants de première génération	Glucidoral Dolipol	Carbutamide Tolbutamide	45 h 4-6 h	plusieurs jours < 24 h	+++ +	1-3 cp/jour (cp à 500 mg) 1-3 cp/jour	11,90/30 cp 8,90/20 cp
Sulfamides hypoglycémiants de deuxième génération	Daonil Faible 1,25 mg	Glibenclamide	5-10 h	≥ 24 h	+	1-3 cp/jour (cp à 1,25 mg)	22,40/60 cp
	Hémi-Daonil 2,5 mg	Glibenclamide	5-10 h	≥ 24 h	++	1-3 cp/jour (cp à 2,5 mg)	31,90/60 cp
	Miglucan	Glibenclamide	5-10 h	≥ 24 h	+++	1-3 cp/jour (cp à 5 mg)	19,80/20 cp
	Daonil 5 mg						
	Englucan Glutril	Glibornuride	8 h	≥ 24 h	++	1-3 cp/jour (cp à 25 mg)	21,40/20 cp
	Diamicron	Gliclazide	10-12 h	≥ 24 h	++	1-3 cp/jour (cp à 80 mg)	48,80/20 cp
	Glibénèse	Glipizide	2-4 h	< 24 h	++	1-3 cp/jour (cp à 5 mg)	33,40/20 cp
	Minidiab Ozidia	Glipizide Glipizide	2-4 h	≥ 24 h	++	5 à 20 mg/jour en une seule prise (cp à 5 mg) (cp à 10 mg)	47,30/30 cp 81,10/30 cp

Recommander l'autosurveillance glycémique : une fois par semaine si les objectifs glycémiques sont atteints, chaque jour si les glycémies restent supérieures à 2 g/L de façon à mobiliser le diabétique sur l'activité physique et le régime. Il faut proposer une autosurveillance en fin d'après-midi chez les patients présentant des épisodes de fringale pouvant correspondre à d'authentiques hypoglycémies...

Le patient doit être averti du risque hypoglycémique lié aux sulfamides hypoglycémiants et avoir toujours sur lui trois morceaux de sucre.

Les sulfamides ne doivent pas être pris en l'absence de repas ou si une activité physique importante est prévue.

Il faut conseiller au malade d'avoir **un double de son ordonnance sur lui** de façon à pouvoir la montrer à tout nouveau médecin consulté. En effet, certains médicaments sont susceptibles de potentialiser l'action des sulfamides hypoglycémiants : le Daktarin®, le Bactrim®, les fibrates, l'Antalvic®, le Di-Antalvic®, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), ainsi que tous les médicaments susceptibles d'entraîner une insuffisance rénale aiguë diminuant l'élimination urinaire des sulfamides hypoglycémiants.

Comme le rappelle la règle des références médicales opposables (RMO), il n'est pas utile d'associer deux sulfamides hypoglycémiants.

Biguanides

Les biguanides ont une action d'épargne insulinique. Ce sont les médicaments de première intention en cas d'insulinorésistance.

Seule la metformine est aujourd'hui commercialisée en France avec quatre produits : le Glucophage® 500 mg, le Glucophage® 850 mg (retard), le Glucinan® et le Stagid® 700 mg. Le plus puissant est le Glucophage® 850 mg, qui est également le moins bien toléré sur le plan digestif. Contrairement aux sulfamides hypoglycémiants, les

biguanides n'ont pas d'action insulinosécrétrice, mais une action d'épargne insulinique. Ils n'ont une action hypoglycémiante qu'en présence d'insuline. Leur action essentielle se situe au niveau du foie et du tissu musculaire dont ils augmentent l'insulinosensibilité. Les biguanides sont donc actuellement le médicament de première intention dans le traitement du DNID avec insulinorésistance. Leur prescription doit être progressive en raison de leur mauvaise tolérance digestive (nausées, crampes épigastriques, inconfort abdominal, diarrhée motrice) : 1 seul comprimé par jour, puis 2, puis 3, pris en milieu ou en fin de repas. On peut envisager l'association d'un demi-sachet de Questran®, pris 30 minutes avant les repas pendant quelques semaines, afin d'améliorer la tolérance digestive. Le risque principal des biguanides est l'acidose lactique. Elle est

Les biguanides sont formellement contre-indiqués :

✓ en cas d'insuffisance rénale ;

✓ en cas d'insuffisance cardiaque décompensée ;

✓ en cas d'ischémie coronarienne évolutive ;

✓ en cas d'insuffisance respiratoire sévère ;

✓ en cas d'infection suraiguë ;

✓ en cas de gangrène ou d'ischémie critique des membres inférieurs ;

✓ en cas d'accident vasculaire cérébral récent.

Les biguanides doivent être arrêtés 2 jours avant toute anesthésie générale ou radiographie comportant une injection de produit iodé (urographie intraveineuse, coronarographie, scanner avec injection...).

exceptionnelle, mais d'une particulière gravité, puisque mortelle une fois sur deux. Il faut redouter l'acidose lactique dans deux situations : d'une part lorsque le biguanide s'accumule en raison d'une insuffisance rénale, entraînant alors un blocage de la néoglucogenèse hépatique, d'autre part lorsque la production de lactate est pathologiquement augmentée.

Les biguanides peuvent être associés aux sulfamides hypoglycémiants ainsi qu'à l'insuline chez les diabétiques non insulinodépendants en raison de leur rôle sur l'épargne insulinique. Ils peuvent ainsi limiter la prise de poids favorisée par l'insuline.

Inhibiteurs des α-glucosidases

Ils sont représentés sur le marché essentiellement par le Glucor® (acarbose). Les glucides absorbés sont dégradés par l'amylase salivaire et pancréatique en disaccharides, puis par les α-glucosidases en monosaccharides, qui seuls peuvent franchir la barrière intestinale. Les inhibiteurs de l'α-glucosidase inhibent le dernier stade de la digestion des sucres. Ceux-ci sont donc absorbés au niveau colique et non au niveau intestinal. L'hyperglycémie postprandiale est ainsi réduite. L'inconvénient majeur de ces médicaments est la stagnation et la fermentation des sucres non digérés dans l'intestin, responsables de flatulences, de douleurs digestives et de diarrhée, surtout en début de traitement. Il faut commencer par des posologies faibles de 50 mg par jour, à augmenter progressivement jusqu'à 100 mg par jour en trois prises.

QUAND RECOURIR À L'INSULINOTHÉRAPIE CHEZ LE DIABÉTIQUE NON INSULINODÉPENDANT ?

À court terme, l'insulinothérapie peut améliorer l'équilibre glycémique, mais à long terme, elle

favorise une prise de poids qui à son tour risque d'aggraver l'insulinorésistance et de détériorer l'équilibre glycémique. Un certain nombre d'arguments laissent penser que l'hyperinsulinisme favorise la répartition androïde des graisses. L'insulinothérapie risque donc d'aggraver le cercle vicieux à la base de la physiopathologie du DNID : insulinorésistance musculaire → hyperinsulinisme → obésité de type androïde → insulinorésistance. Avant de prescrire l'insulinothérapie chez un diabétique non insulino dépendant, il convient donc de respecter quelques règles :

- ne pas prescrire d'insuline en cas de prise de poids récente ;
- en cas d'amaigrissement au contraire, après avoir vérifié l'absence de pathologie sous-jacente, l'insulinothérapie doit être prescrite ;
- avant de prescrire une insulinothérapie, il faut s'assurer de l'optimisation du traitement classique ; au cours d'une hospitalisation ou d'une consultation spécialisée, il peut être nécessaire de vérifier la diététique, l'activité physique et la prise réelle des hypoglycémisants oraux. Devant une hypertriglycéridémie associée, il ne faut pas hésiter à prescrire un fibrate dont l'association avec la metformine semble avoir un effet synergique. En cas d'hypertension artérielle, le traitement par l'IEC ou traitement par alpha-1-bloquant peut également améliorer l'équilibre glycémique. Enfin, il est souvent utile de vérifier l'absence de dépression, qui pourrait bénéficier d'un traitement par antidépresseur sérotoninergique (Prozac®, Floxyfral®, Deroxat®) ;
- avant de prescrire une insulinothérapie chez un diabétique non insulino dépendant, il est nécessaire de l'informer sur l'intérêt de l'insulinothérapie en ce qui concerne les complications microangiopathiques, et de lui présenter les inconvénients potentiels sur la prise de poids. Une formation préalable du malade à la prise en charge de son diabète s'impose, avec formation diététique, entraînement physique et apprentissage de l'autocontrôle glycémique, grâce à l'hospitalisation de semaine en unité d'éducation diabétologique

spécialisée. Parfois, cela suffit à améliorer l'équilibre du diabète, sans avoir à recourir d'emblée à l'insulinothérapie.

L'insulinothérapie ne doit pas être prescrite en cas de prise de poids récente chez le DNID.

Il faut, avant de la prescrire, renforcer la diététique, l'exercice physique et le traitement oral.

L'apprentissage de l'autocontrôle glycémique peut être une aide importante à la prise en charge du DNID, en permettant au malade de juger des résultats de ses efforts et des conséquences de ses actes ; il permet souvent d'éviter ou de retarder l'insulinothérapie.

DNID déséquilibré + amaigrissement = insulinothérapie.

■ Quel type d'insulinothérapie prescrire ?

Le mieux est de recourir à une insulinothérapie minimale, c'est-à-dire une injection le soir en conservant les hypoglycémisants oraux dans la journée. On pourra choisir une insuline type NPH (*neutral protamine hagedorn*), injectée le soir au coucher, ou, si les glycémies sont très élevées après le repas du soir, une insuline biphasique type Mixtard® ou Umuline Profil, injectée le soir avant le dîner. Cette insulinothérapie nécessite un autocontrôle glycémique chaque matin au réveil, l'objectif à atteindre étant d'obtenir une glycémie au réveil inférieure à 1,60 g/L. L'insuline sera augmentée de 2 unités en 2 jusqu'à obtenir cet objectif.

Si, malgré cette injection effectuée le soir en association avec les antidiabétiques oraux, les résultats glycémiques ne sont pas satisfaisants, on passera alors à 2, voire 3 injections par jour. Dans ce

cas, les sulfamides seront arrêtés, les biguanides seront le plus souvent possible conservés, en espérant réduire les besoins en insuline et la prise pondérale. Pour une meilleure acceptation de l'insulinothérapie chez le diabétique non insulino dépendant, il est souvent souhaitable de lui proposer un contrat de courte durée, par exemple une insulinothérapie le soir au coucher pendant 1 mois, puis un essai d'arrêt de l'insulinothérapie avec autosurveillance glycémique de façon à évaluer les résultats. Si les glycémies remontent au-dessus de l'objectif fixé, 1,60 g/L au réveil, le malade est le plus souvent très motivé pour reprendre l'insulinothérapie.

Insulinothérapie de première intention chez le DNID

=

traitement oral dans la journée + une injection d'insuline semi-retard au coucher.

L'insulinothérapie ne résout cependant pas toujours les problèmes de déséquilibre du diabète chez le diabétique non insulino dépendant. Si elle ne permet pas d'améliorer les résultats glycémiques évalués par l'HbA_{1c} à raison de 3 injections par jour avec prise de poids, il faut sûrement se poser la question de l'intérêt de l'insulinothérapie et envisager une hospitalisation en unité d'éducation diabétologique.

MÉDICAMENTS DE DEMAIN...

Des médicaments qui stimuleront l'insulinosécrétion : ligand endogène des récepteurs des sulfamides, inhibiteurs α_2 -adrénergiques, *glucagon like peptide 1*.

Des médicaments améliorant l'insulinorésistance : thiazolidine-diones, inhibiteurs de la lipolyse...

Claude Sachon : Attaché des Hôpitaux.

André Grimaldi : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Nathalie Masseboeuf : Diététicienne.

E Corset : Diététicien.

Service de diabétologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Sachon, A Grimaldi, N Masseboeuf et E Corset. Diabète non insulino dépendant.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-0810, 1998, 5 p

RÉFÉRENCES

[1] Charbonnel B, Boivineau C, Chopinet P, Daninos JM, Drouin P, Guyon F et al. Autosurveillance glycémique chez le diabétique. Recommandations de l'Alfé-diam. *Diabète Metab* 1995 ; 21 : 285-289

[2] Felber JP, Acheson K, Tappy L. From obesity to diabetes. Chichester : John Wiley

[3] Ferrannini E. Insulin resistance and disease. *Clin Endocrinol Metab* 1993 ; vol 13

[4] Grimaldi A, Cornet P, Masseboeuf N, Popelier M, Sachon C. Guide pratique du diabète. Paris : Collection médiaguides, 1997

[5] Tchobroutsky G, Slama G, Assan R, Freychet P. Traité de diabétologie. Paris : Pradel, 1990

[6] Warram J, Hopczynski J, Janka H, Krolewski A. Epidemiology on non-insulin-dependent diabetes mellitus and its macrovascular complications: a basis for the development of cost-effective programs. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997 ; 26 : 165-188

DIAGNOSTIC DU DIABÈTE

C SACHON, P CORNET, A GRIMALDI

On compte en France 1 500 000 diabétiques : 15 % sont diabétiques insulino-dépendants, 85 % non insulino-dépendants. Le diagnostic se fait sur le dosage de la glycémie à jeun, sans que l'on ait besoin de recourir à l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). Le seuil glycémique retenu (supérieur ou égal à 1,26 g/L à jeun) correspond au seuil à risque de microangiopathie, en particulier de rétinopathie. Le risque de macroangiopathie (athérosclérose) semble majoré pour des valeurs glycémiques plus basses, mais le risque global vasculaire dépend alors essentiellement des autres facteurs de risques associés : hypertension artérielle (HTA), hypertriglycéridémie, hypo-high density lipoprotein (HDL), cholestérolémie, tabagisme, sédentarité.

© 1999, Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Le diabète est un problème de santé publique, aussi bien en France, où l'on dénombre environ 2,5 % de diabétiques, soit 1 300 000 de diabétiques connus et 200 à 300 000 diabétiques qui s'ignorent, mais aussi en Europe, où le nombre de diabétiques est évalué à 30 millions, et aux États-Unis où il y a 15 millions de diabétiques, pour moitié méconnus. Dans le monde entier, on dénombre 100 millions de diabétiques. Le terme de diabète recouvre en fait deux maladies différentes :

- le diabète insulino-dépendant (type 1), qui survient le plus souvent avant l'âge de 20 ans et représente 10 à 15 % des diabètes ;
- le diabète non insulino-dépendant (type 2), qui survient le plus souvent après l'âge de 50 ans et représente 85 à 90 % des diabètes.

Le diabète en France représente 2,5 % de la population dont :

- ✓ 10 à 15 % de diabétiques insulino-dépendants ;
- ✓ 85 à 90 % de diabétiques non insulino-dépendants.

C'est le diabète non insulino-dépendant qui pose un problème de santé publique. Sa prévalence augmente parallèlement au vieillissement, à l'urbanisation, à la sédentarisation et au développement de l'obésité dans les populations des pays industrialisés. Cette maladie n'épargne pourtant pas les pays sous-développés où le diabète non insulino-dépendant atteint parfois une prévalence de 20 à 30 %, en raison d'une prédisposition génétique couplée à une modification rapide du mode de vie : urbanisation brutale, sédentarisation et alcoolisation des populations.

Le diabète représente un coût financier important en raison du taux élevé de complications dégénératives. Treize pour cent des dialysés en France sont diabétiques, tandis que ce taux dépasse

30 % aux États-Unis. Il en est de même dans les pays scandinaves et dans l'île de la Réunion. De fait, 50 à 75 % des diabétiques dialysés sont des diabétiques non insulino-dépendants.

Le diabète reste la première cause médicale de cécité avant 50 ans dans les pays développés. On estime à 2 % le pourcentage des diabétiques qui deviendront aveugles et à 10 % le taux de ceux qui seront malvoyants. On comptabilise chaque année aux États-Unis 5 000 à 10 000 nouveaux cas de cécité dus au diabète.

Cinq à 10 % des diabétiques subiront un jour une amputation d'orteils, de pied ou de jambe. Quatre cinquièmes d'entre eux sont des diabétiques non insulino-dépendants. En France, on compte environ 3 000 à 5 000 amputés par an chez les diabétiques. Le quart des journées d'hospitalisation pour le diabète sont dues à des problèmes podologiques, avec des durées moyennes d'hospitalisation d'environ 30 jours. Le coût du diabète est estimé à 13 milliards de francs. Pour lutter contre ce coût, la Déclaration de Saint-Vincent, adoptée en 1989 par les représentants de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), des gouvernements européens et des organisations de malades, dont les représentants de la France, a rappelé les bonnes pratiques médicales en diabétologie. Elle a fixé pour objectif, dans les 5 ans, une réduction d'un tiers à la moitié des complications du diabète. Plusieurs études ont en effet montré que la modification de l'organisation des soins visant à obtenir une formation des patients eux-mêmes permet de réduire de 50 % le taux des amputations.

Complications du diabète en France.

- ✓ Environ 13 % des dialysés sont diabétiques.
- ✓ Le diabète est la première cause de cécité avant 50 ans.
- ✓ Chaque année 3 000 à 5 000 diabétiques sont victimes d'une amputation des membres inférieurs.

DÉFINITION DU DIABÈTE

Le diabète se définit par une hyperglycémie chronique, soit une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L) à deux reprises. Cette définition repose en fait sur plusieurs études épidémiologiques prospectives qui ont montré de façon convergente que lorsque la glycémie à la deuxième heure de l'HGPO est supérieure ou égale à 2 g/L, il existe un risque de survenue dans les 10 à 15 ans suivants d'une rétinopathie diabétique. Dans la mesure où une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L correspond à une glycémie à la deuxième heure de l'HGPO supérieure ou égale à 2 g/L, on n'a plus besoin de recourir à l'« étalon or » de l'HGPO.

Nouvelle définition du diabète

Glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L) à deux reprises

ou

glycémie supérieure à 2 g/L (11,1 mmol/L) à n'importe quel moment de la journée.

L'HGPO n'est plus utile mais la glycémie supérieure à 2 g/L (11,1 mmol/L) à la deuxième heure de l'HGPO à deux reprises reste l'« étalon or ».

● Pourquoi une nouvelle définition du diabète ?

La définition du diabète est fondée sur le seuil glycémique à risque de microangiopathie, en particulier à risque de rétinopathie, et il n'est pas question à ce jour de changer de problématique.

Mais jusqu'en 1998, on retenait deux valeurs glycémiques seuils : soit plus de 1,40 g/L à jeun, soit 2 g/L à la deuxième heure de l'HGPO (et ce à deux reprises).

Ces deux valeurs manquaient de cohérence. En effet, si presque tous les malades qui ont une

glycémie à jeun supérieure à 1,40 g/L ont plus de 2 g/L à la deuxième heure de l'HGPO, l'inverse n'est pas vrai : beaucoup des patients ayant une glycémie supérieure à 2 g/L à la deuxième heure de l'HGPO ont moins de 1,40 g/L à jeun. Dans la mesure où l'HGPO est moins souvent demandée, on méconnaît nombre de diabétiques authentiques. La concordance optimale est obtenue pour une valeur glycémique à jeun de 1,26 g/L. C'est donc cette valeur qui a été retenue pour la définition du diabète, sans qu'il soit désormais besoin de recourir à l'HGPO. Heureusement, il n'est pas encore question de définir le diabète par le risque de macroangiopathie (athérosclérose), car on ne sait pas s'il existe un seuil ou si le risque augmente à partir des valeurs supérieures de la normale, et surtout le bénéfice thérapeutique n'est pas encore démontré...

On distingue donc désormais, dans un « dégradé » métabolique :

- les sujets normaux ;
- les sujets hyperglycémiques non diabétiques (glycémie entre 1,10 et 1,25 g/L à jeun) ;
- les diabétiques (glycémie supérieure ou égale à 1,26 g/L).

Les intolérants au glucose restent à ce jour définis par une glycémie comprise entre 1,40 et 2 g/L à la deuxième heure de l'HGPO.

● **Trois manières de séparer le normal du pathologique**

– La normale peut être définie statistiquement par la limite supérieure de la moyenne plus deux déviations standards (DS), ou par la limite supérieure des 95^e percentiles, c'est-à-dire que 95 % de la population normale a une valeur au-dessous du seuil fixé. Par corrélation, il s'ensuit que si l'on demande 20 examens à titre systématique, au moins un résultat devrait être au-dessus de la normale.

– La limite entre la normale et le pathologique peut être définie par le risque encouru, par exemple le risque de rétinopathie pour le diabète ou de l'insuffisance coronaire pour le cholestérol. Lorsqu'il existe un seuil à risque, la limite est facile à fixer. En revanche, lorsqu'il existe un continuum, la limite est forcément arbitraire. Il faut le plus souvent faire appel à la troisième méthode.

– La limite est définie par le seuil d'intervention thérapeutique dépendant du rapport bénéfice-risque. C'est souvent la méthodologie la plus satisfaisante mais aussi la plus complexe, puisque le seuil peut varier selon la nature de l'intervention thérapeutique, hygiénodietétique seule ou médicamenteuse. Le bénéfice thérapeutique dépend lui-même du risque global qui peut résulter de nombreux paramètres, par exemple pour le risque d'insuffisance coronaire, des taux de *low density lipoprotein* (LDL) et de HDL cholestérol, de l'hérédité, du tabagisme, de l'HTA, de la glycémie..., en tenant compte de l'espérance de vie du patient fonction de son âge et des autres pathologies. De plus, le seuil d'intervention peut être modulé pour des raisons économiques en fonction des priorités de santé publique.

COMMENT DIAGNOSTIQUER UN DIABÈTE ?

Pour porter le diagnostic de diabète, il n'est pas utile de doser l'insulinémie ou le peptide C ou les anticorps anti-îlots, ni même de demander une

Hémoglobine glyquée ou hémoglobine HbA_{1c}

Elle reflète la moyenne glycémique des 2 mois précédant le dosage :

- ✓ normale = 4 à 6 % avec une technique de chromatographie liquide à haute pression (HPLC) ;
- ✓ 6 % = 1,20 g/L de moyenne glycémique ;
- ✓ 7 % = 1,50 g/L de moyenne glycémique ;
- ✓ 8 % = 1,80 g/L de moyenne glycémique.

Pour traduire HbA_{1c} en moyenne glycémique, on ajoute 0,30 g/L de glycémie pour chaque augmentation de 1 % de l'HPLC à partir de la valeur de 6 % (glycémie moyenne de 1,20 g/L).

échographie ou un scanner du pancréas. Ces examens sont parfois utiles pour l'enquête étiologique. Pour affirmer le diagnostic de diabète, il faut seulement répéter le dosage de la glycémie à jeun. Le plus souvent, l'hyperglycémie modérée est asymptomatique. On peut constater parfois une discrète perte de poids (1 à 3 kg) et une asthénie, mais le malade peut se sentir parfaitement bien.

Le syndrome cardinal diabétique qui comporte polyuropolydipsie, amaigrissement, hyperphagie n'existe que pour des glycémies supérieures à 3 g/L. Il existe alors une glycosurie importante, responsable de polyurie osmotique, entraînant à son tour une polydipsie. Parfois, c'est une infection cutanée, urogénitale (balanite, mycose vaginale, cystite...) qui permet de faire le diagnostic du diabète. Ainsi, le diabète n'est souvent qu'un symptôme biologique à risque de rétinopathie diabétique. Cette définition permet de préciser l'objectif thérapeutique de prévention de la microangiopathie rétinienne : glycémie inférieure à 1,26 g/L avant les repas (HbA_{1c} inférieure ou égale à 6,5 %). Cet objectif glycémique permet également la prévention de la glomérulopathie et de la neuropathie. Cependant, les personnes âgées semblent avoir une susceptibilité à la neuropathie pour des glycémies moins élevées.

Quant au seuil glycémique à risque macroangiopathie, il n'est pas clairement déterminé. Ce risque dépendrait en effet de l'existence ou non d'un syndrome d'insulinorésistance métabolique. Dans ce cas, il semble que même une hyperglycémie modérée supérieure à 1,10 g/L comporte un risque de survenue d'accident cardiovasculaire.

Au cours de la grossesse, la plupart des auteurs s'accordent à considérer comme anormale une glycémie maternelle à jeun supérieure à 1 g/L. Il n'existe effectivement pas de seuil glycémique à risque pour la macrosomie fœtale mais un continuum.

L'HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE ORALE A-T-ELLE ENCORE UNE PLACE ?

L'HGPO doit donc devenir exceptionnelle. Elle est inutile chaque fois que la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1,26 g/L puisqu'il s'agit d'un authentique diabète.

Médicaments susceptibles d'altérer la tolérance au glucose :

- ✓ corticoïdes (sous toutes les formes) ;
- ✓ bêtabloquants non cardiosélectifs ;
- ✓ diurétiques hypokaliémants ;
- ✓ progestatifs de synthèse de type norstéroïdes ;
- ✓ sympathicomimétiques (Salbutamol®) ;
- ✓ antiprotéases (traitement du sida).

Elle est inutile si le bilan métabolique à jeun (glycémie, cholestérol, triglycérides, HDL cholestérol) est strictement normal.

Elle est inutile chez les personnes de plus de 70 ans car l'attitude thérapeutique ne dépend pas des résultats.

Elle ne présente pas d'intérêt devant une hyperglycémie à jeun non diabétique comprise entre 1,10 et 1,26 g/L associée à l'un des éléments du syndrome d'insulinorésistance métabolique (obésité, répartition androïde des graisses, hérédité diabétique, HTA, hyperlipidémie). Le traitement hygiénodietétique (activité physique, équilibre alimentaire) doit être prescrit d'emblée, compte tenu des facteurs de risque vasculaire.

Répartition androïde des graisses.

Elle se définit par une prédominance topographique des graisses à la partie supérieure du corps, alors que l'obésité gynoïde se caractérise par une prédominance des graisses au niveau des fesses et des cuisses.

On parle de répartition androïde lorsque le rapport tour de taille-tour de hanche est supérieur à 0,80 chez la femme ou supérieur à 0,95 chez l'homme. Certains définissent l'obésité androïde uniquement par le périmètre abdominal supérieur à 90 cm chez la femme, supérieur à 100 chez l'homme.

L'HGPO garde finalement une place très limitée dans des situations difficiles à interpréter : élévation de la glycémie au-dessus de la normale tout en restant inférieure à 1,26 g/L en l'absence de contexte d'insulinorésistance métabolique ou glycémie à jeun normale mais glycémie postprandiale, c'est-à-dire 90 minutes à 2 heures après le début du repas, élevée, comprise entre 1,40 et 2 g/L. L'HGPO permet alors de poser le diagnostic de diabète (glycémie à la deuxième heure supérieure ou égale à 2 g/L), alors que le dosage de l'HbA_{1c} n'est pas suffisamment standardisé et fiable pour permettre aujourd'hui son utilisation comme critère diagnostique.

● **Intolérance aux hydrates de carbone ou hyperglycémie à jeun non diabétique**

On parle d'hyperglycémie à jeun non diabétique lorsque la glycémie est comprise entre 1,10 et 1,26 g/L. On parle d'intolérance aux hydrates de carbone lorsque la glycémie à jeun étant inférieure à 1,26 g/L, la glycémie à la deuxième heure de l'HGPO

est comprise entre 1,40 et 2 g/L avec une valeur intermédiaire (30, 60, 90 minutes) supérieure ou égale à 2 g/L.

Sous les termes d'hyperglycémie à jeun non diabétique et d'intolérance aux hydrates de carbone, on recouvre trois groupes de patients :

- ceux qui évolueront vers le diabète et dont le pourcentage est évalué à 25-50 % dans les 10 ans. Ce sont ceux dont la glycémie est proche du seuil diabétique, ceux ayant une surcharge pondérale importante, ou ceux ayant une hérédité diabétique ;
- ceux qui resteront hyperglycémiques non diabétiques ou intolérants aux hydrates de carbone en raison d'une insulino-résistance ou d'une anomalie de l'insulinosécrétion : 25 à 50 % des patients ;
- ceux qui retrouveront une tolérance glucidique normale : environ 25 %.

QUELS RISQUES POUR L'HYPERGLYCÉMIE À JEUN NON DIABÉTIQUE ET POUR L'INTOLÉRANCE AUX HYDRATES DE CARBONE ?

Par définition, il n'existe pas de risque de survenue de microangiopathie diabétique.

Intolérance aux hydrates de carbone ou hyperglycémie à jeun non diabétique

+

syndrome d'insulinorésistance métabolique

=

risque de macroangiopathie

En ce qui concerne le risque de macroangiopathie, il semble que la glycémie soit un mauvais marqueur de risque. La macroangiopathie dépend essentiellement des facteurs de risques associés. S'il existe une insulinorésistance accompagnée d'obésité ou de répartition androïde des graisses ou de sédentarité, il existe un risque athérogène, en particulier coronarien. Le plus souvent, il existe d'autres facteurs de risque vasculaire, tels que l'HTA, l'hyperlipidémie avec triglycérides élevés et HDL cholestérol bas, défaut de fibrinolyse. L'existence de ce syndrome d'insulinorésistance métabolique donne sa signification de facteur de risque aux anomalies biologiques ou hémodynamiques modérées n'ayant pas par elles-mêmes de caractère pathologique certain : glycémie limite supérieure à la normale mais non diabétique, tension artérielle comprise entre 130 et 140 mmHg pour la systolique et 80 à 90 mmHg pour la diastolique, triglycérides compris entre 1,50 et 2 g/L, avec HDL cholestérol compris entre 0,35 et 0,45 g/L.

Caractéristiques du syndrome d'insulinorésistance métabolique :

- ✓ diminution de la tolérance aux hydrates de carbone ;
- ✓ répartition androïde des graisses ;
- ✓ HTA ;
- ✓ dyslipidémie (triglycérides élevés, HDL cholestérol bas).

COMMENT DÉTERMINER L'ÉTIOLOGIE DU DIABÈTE ?

Les données cliniques sont essentielles pour le diagnostic étiologique. L'âge du patient, son poids et son histoire pondérale, l'existence d'une éventuelle cétonurie, l'hérédité familiale de diabète, les antécédents personnels de maladies auto-immunes en particulier thyroïdiennes, les antécédents de diabète gestationnel (poids de naissance supérieur à 4 kg à terme ou supérieur au 90^e percentile quel que soit le terme), la notion d'examen antérieurs ayant retrouvé des glycémies déjà un peu élevées, l'association à une HTA ou une hypertriglycémie, la prise de médicaments potentiellement diabétogènes (corticoïdes sous quelque forme que ce soit, pilule œstroprogestative, diurétiques thiazidiques, bêtabloquants...) orientent le diagnostic étiologique.

● Diabète de type 1

Il est parfois évident. Devant un syndrome cardinal associant polyuropolydipsie, amaigrissement et asthénie chez un sujet de moins de 30 ans, avec cétonurie associée à la glycosurie, on peut affirmer l'existence d'un diabète insulino-dépendant ou diabète de type 1. On ne retrouve d'antécédent familial que dans un cas sur dix.

● Diabète de type 2

À l'opposé, il se caractérise par la découverte fortuite d'une hyperglycémie chez un sujet de plus de 50 ans avec un surpoids ou ayant été obèse, avec surcharge pondérale de prédominance abdominale (rapport taille-hanche supérieur à 0,8 chez la femme, supérieur à 0,95 chez l'homme). Le plus souvent, on retrouve une hérédité familiale de diabète non insulino-dépendant. Le diabète de type 2 est souvent associé à une HTA essentielle et/ou à une hypertriglycémie. Le diagnostic se fait le plus souvent lors d'un examen systématique. En effet, le diabète de type 2 est asymptomatique. Le retard au diagnostic est d'environ 5 ans. Ainsi, dans 20 % des cas, il existe déjà une complication du diabète au moment du diagnostic. C'est pourquoi, lors de la découverte du diabète de type 2, un bilan systématique doit être effectué, notamment un fond d'œil à la recherche d'une rétinopathie diabétique. L'examen podologique doit être systématique, à la recherche d'une artérite et d'une neuropathie. La demande d'un échodoppler des artères des membres inférieurs n'est légitime qu'en cas de doute clinique. Le diagnostic de neuropathie diabétique se fait exclusivement sur la clinique ; il n'y a pas lieu de demander d'exploration électrophysiologique. Le dosage de la microalbuminurie est systématique. L'existence d'une microalbuminurie augmentée témoigne plus du risque cardiovasculaire global que du risque de néphropathie. S'il existe des facteurs de risque vasculaire associés au diabète (HTA, hyperlipidémie, tabagisme, augmentation de la microalbuminurie), on demande un échodoppler des vaisseaux du cou. Un électrocardiogramme d'effort est demandé s'il existe trois facteurs de risque ou des localisations d'athérosclérose.

● Pancréatite chronique calcifiante

La découverte d'un diabète chez un homme de plus de 40 ans, dénutri, avec des antécédents d'alcoolisme, doit la faire suspecter. Elle associe au déficit endocrine une insuffisance pancréatique

externe avec stéatorrhée et parfois malabsorption dont le traitement relève des extraits pancréatiques. Le traitement de ces malades par insulinothérapie comporte un risque majeur d'hypoglycémies sévères en raison d'une carence associée en glucagon. Des calcifications pancréatiques peuvent être mises en évidence sur le cliché d'abdomen sans préparation.

On observe également des pancréatites chroniques calcifiantes familiales ou pancréatites calcifiantes nutritionnelles, chez les immigrés africains en particulier.

● Hémochromatose

Elle peut également s'accompagner d'un diabète. Le dosage du fer sérique et de la transferrine permet le diagnostic confirmé par la mise en évidence de la mutation HFE (gène de l'hémochromatose). Le seul traitement efficace de la surcharge ferrique consiste en des saignées initialement hebdomadaires, mais le diabète est irréversible.

● Formes cliniques atypiques

Diabète de type 1 d'évolution lente

Il s'observe chez les personnes de plus de 40 ans avec ou sans surpoids, présentant un diabète non insulino-dépendant, non cétosique, mais associé à une maladie auto-immune (dysthyroïdie, maladie de Biermer, vitiligo). Chez ces patients, l'existence d'une insulite auto-immune mise en évidence par la positivité des marqueurs d'auto-immunité (anticorps anti-îlots de Langerhans, anticorps anti-GAD [anti-acide glutamique décarboxylase]) est un argument en faveur d'une insulinothérapie dès le diagnostic. Le diabète est alors facile à équilibrer avec de petites doses d'insuline.

Sujet de plus de 40 ans, sans antécédent familial de diabète, sans obésité, voire même avec amaigrissement récent

Il faut rechercher systématiquement une pathologie sous-jacente lors du diagnostic de diabète non insulino-dépendant : thyrotoxicose, cancer du pancréas, infection torpide peu ou pas fébrile, maladie de Horton chez les personnes de plus de 60 ans. Le scanner du pancréas ne doit être demandé que s'il existe des signes cliniques évocateurs de pathologie pancréatique.

L'échographie et le scanner du pancréas ne doivent pas être systématiques lors de la découverte d'un diabète non insulino-dépendant. En l'absence de tableau clinique évocateur (amaigrissement, vitesse de sédimentation accélérée), il n'y a pas lieu de demander d'examen d'imagerie pancréatique ou de marqueurs biologiques à la recherche d'un cancer du pancréas lors du diagnostic de diabète non insulino-dépendant, chez un sujet de plus de 40 ans sans antécédent familial de diabète.

Diabète de « type 3 »

Il doit être suspecté chez les Africains et les Indiens. Ce diabète apparaît entre 30 et 40 ans. Son

début est aigu, généralement avec cétose. L'évolution se fait secondairement vers un mode non insulino-dépendant. Il n'y a pas de marqueurs d'auto-immunité, pas d'insuffisance pancréatique externe. Ce diabète associe carence insulinique et insulino-résistance.

● **Autres formes plus rares de diabète**

Diabète Mody

C'est un diabète d'hérédité autosomale dominante. Il s'agit d'un diabète non insulino-dépendant, survenant avant l'âge de 20 ans, parfois même dans l'enfance. Le diabète Mody II réalise une hyperglycémie bénigne familiale due à une mutation de la glucokinase, enzyme de la cellule B du pancréas, entraînant la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate dont le

métabolisme régule la sécrétion d'insuline. Tout se passe comme si le « lecteur de glycémie » de la cellule B du pancréas était dérégulé, lisant 1 g/L lorsque la glycémie est en réalité à 1,20 ou 1,40 g/L. Les diabètes Mody III et Mody IV sont dus à des mutations de facteurs de transcription nucléaire (HNF [*hepatic nuclear factor*]) retrouvés au niveau du foie et du pancréas. Leur évolution est souvent plus sévère que celle du Mody II.

Diabète secondaire à une mutation de l'acide désoxyribonucléique mitochondrial

Il associe une surdité de perception et se caractérise par une hérédité maternelle. Il peut s'associer à des atteintes tissulaires diverses, musculaires, neurologiques, cardiaques, rétinien-nes. Ce diabète est parfois d'emblée insulino-dépendant.

Diabète lipoatrophique

Congénital ou acquis, il est caractérisé par la disparition du tissu adipeux. Il existe une insulino-résistance majeure avec hyperlipidémie et stéatose hépatique. À l'examen clinique, on peut retrouver un acanthosis nigricans (pigmentation brunâtre avec aspect épaissi et velouté de la peau, et nombreux papillomes au niveau du cou, des aisselles, de l'ombilic), témoins de l'insulino-résistance.

Diabètes endocriniens

Ils sont associés au phéochromocytome, au syndrome de Cushing, à l'acromégalie, à la maladie de Crohn, au glucagonome, au somatostatino-me. Seuls les signes cliniques évocateurs de ces différentes pathologies doivent amener à pratiquer des dosages hormonaux nécessaires au diagnostic.

Claude Sachon : Attachée des Hôpitaux.

Philippe Cornet : Médecin généraliste.

André Grimaldi : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service de diabétologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Sachon, P Cornet, A Grimaldi. Diagnostic du diabète.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-0800, 1999, 4 p

R É F É R E N C E S

[1] Alberti KG. Quelques problèmes posés par la définition et l'épidémiologie du diabète de type 2 (non insulino-dépendant) dans le monde. *Diabète Métab* 1994 ; 20 : 315-324

[2] Grimaldi A, Cornet P, Massebœuf N, Popelier M, Sachon C. Guide pratique du diabète. Paris : Collection Médiguide du généraliste, 1997

[3] Grimaldi A, Heurtier A. Les critères de diagnostic du diabète de type 2. *Rev Prat* 1999 ; 49 : 16-21

[4] Laville M. Diabète, dialyse, dépenses de santé. *Néphrologie* 1996 ; 17 : 319-320

[5] McCance DR, Hanson RL, Pettitt DJ, Bennette PH, Hadden DR, Knowler WC. Diagnosing diabetes mellitus. Do we need new criteria? *Diabetologia* 1997 ; 40 : 247-255

[6] Papoz L, Williams R, Fuller J. Le diabète en Europe. Paris : Inserm/John Libbey, 1994

DILATATIONS DES BRONCHES

G. BRINCHAULT, V. MOREL, C. MEUNIER, C. BELLEGUIC, P. DELAVAL

Les dilatations des bronches restent fréquentes, les mécanismes en cause mieux compris. Leur approche diagnostique a largement bénéficié des progrès de l'imagerie venant compléter une histoire et une présentation clinique souvent très évocatrice. Elles restent idiopathiques dans près de 50 % des cas même si les affections associées ou responsables sont aujourd'hui mieux appréhendées. Le traitement est actuellement bien codifié et repose pour l'essentiel sur la prise en charge des éléments du cercle vicieux décrit par Cole.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Bronchectasies ; Scanner ; Traitement

DÉFINITION

Les bronchectasies sont définies par une augmentation permanente et irréversible du calibre des bronches. Leurs fonctions sont altérées dans des territoires plus ou moins étendus. Les mécanismes physiopathologiques intervenant dans la genèse de la maladie et sa pérennisation font intervenir des facteurs infectieux, mécaniques, environnementaux, toxiques ainsi que des facteurs liés à l'hôte.^{[1], [2]}

Cette maladie est fréquente, s'observe chez des patients de plus de 50 ans dans 75 % des cas et prédomine chez la femme. Elle est, à tort, confondue avec la bronchite chronique.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les bronchectasies sont la conséquence de phénomènes essentiellement locaux : agression de la muqueuse bronchique, favorisant les infections et la colonisation bactérienne, réponse inflammatoire de l'hôte. Les dommages tissulaires en sont la conséquence, responsables d'une accumulation de sécrétions purulentes. Ces phénomènes constituent les principaux éléments du cercle vicieux de Cole, avec la pérennisation de l'inflammation locale et le développement des dilatations des bronches.^[3] La charge bactérienne permet le relargage in situ de facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires. Ceux-ci libèrent des protéases (dont l'élastase neutrophile) qui ont un rôle délétère sur la muqueuse bronchique et contribuent à l'entretien de l'inflammation et de l'hypersécrétion bronchique.

L'altération de la clairance mucociliaire, constitutionnelle ou secondaire, retrouvée au cours des bronchectasies, est aggravée au moment des poussées infectieuses par les toxines bactériennes et par les protéases relarguées par les polynucléaires neutrophiles. Différents facteurs contribuent à la pérennisation de ces phénomènes : l'hypersécrétion de mucus, les lésions épithéliales avec altération des battements ciliaires, l'abrasion de l'épithélium cilié... Ces perturbations mucociliaires expliquent l'encombrement et l'obstruction au niveau des voies aériennes périphériques.

CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE

● Aspects macroscopiques

Les bronches atteintes sont comprises entre le quatrième ordre et le huitième ordre de division et appartiennent préférentiellement aux lobes inférieurs. Quand

elles sont bilatérales, elles prédominent souvent à gauche. Elles sont macroscopiquement tortueuses et ramollies. Le poumon de voisinage peut être fibreux. En aval, les bronchioles sont obstruées.

Trois présentations sont visibles, de gravité croissante :^[4]

- les *bronchectasies cylindriques (ou fusiformes)* se repèrent par la dilatation régulière des lumières bronchiques, en amont d'un bouchon muqueux brutalement obstructif. En distalité, le nombre de bronchioles est à peine réduit ;
- les *bronchectasies variqueuses (ou moniliformes)* se caractérisent par la succession de dilatations irrégulières des lumières bronchiques et de sténoses incomplètes. L'obstruction est plus distale. Le nombre de bronchioles est significativement réduit ;
- les *dilatations sacciformes ou kystiques* qui touchent la partie proximale de l'arbre bronchique. Les bronches augmentent progressivement de diamètre et se terminent en cul-de-sac au niveau des bronches de quatrième et cinquième génération. Au-delà, il y a obstruction, destruction ou absence de ramification bronchique et bronchiolaire.

● Aspects microscopiques

L'atteinte inflammatoire touche la paroi bronchique. La destruction de tous ses constituants (tissu élastique, cartilage, muscle lisse) est maximale dans les bronchectasies variqueuses. La cicatrisation laisse en place du tissu fibreux. La muqueuse peut être ulcérée (par contiguïté). Une hypervascularisation systémique est constamment observée à l'origine d'hémoptysies fréquentes. C'est le jeu des anastomoses artérielles bronchiques et pulmonaires qui rend l'hémoptysie potentiellement grave.

ÉTIOLOGIES ET FACTEURS PRÉDISPOSANTS

La dilatation des bronches n'est jamais congénitale. Les formes diffuses s'expriment sur des terrains prédisposants : mucoviscidose, déficit immunitaire humoral ou cellulaire, dyskinésies ciliaires primitives.^{[1], [2]} Des infections bronchopulmonaires sévères de l'enfance, une coqueluche ou une infection virale (virus respiratoire syncytial [VRS]) sont incriminées bien qu'il soit toujours difficile d'en faire la preuve rétrospectivement. Les formes localisées sont plutôt liées à une compression ou à une obstruction bronchique.

● Facteurs infectieux

Des antécédents d'infection respiratoire sévère (coqueluche, infection virale...) sont retrouvés dans plus de 50 % des cas. La diminution de la prévalence de la dilatation des bronches avec l'antibiothérapie et les vaccinations constitue un argument supplémentaire pour leur responsabilité présumée.

Divers mécanismes sont imputés dans la tuberculose : compression bronchique par une adénopathie, destruction parenchymateuse ou traction par les tissus cicatriciels.

La rougeole, les infections à *Mycoplasma pneumoniae*, à VRS ou à adénovirus et plus récemment l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont incriminées. Au cours de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA), les bronchectasies sont classiquement proximales liées à la coexistence d'obstructions bronchiques (bouchons muqueux constitués de feutrage mycélien et de polynucléaires) et de réactions allergiques contre les antigènes aspergillaires. Le diagnostic d'ABPA est évoqué devant la triade asthme, bronchectasies proximales et hyperéosinophilie.

● Facteurs mécaniques

L'inhalation d'un corps étranger, une compression bronchique d'origine ganglionnaire, une tumeur bronchique ou un traumatisme peuvent favoriser le développement de bronchectasies localisées. Le traitement chirurgical doit être discuté dans certaines circonstances.

● Facteurs associés

Le reflux gastro-œsophagien et l'inhalation de produits toxiques variés sont incriminés. Les observations consécutives à l'injection intraveineuse d'héroïne sont plus exceptionnelles et ont la particularité de se constituer en quelques semaines.

● Facteurs liés à l'hôte

Pathologies malformatives et génétiques

Elles sont rares.

- Le *syndrome de Williams-Campbell* s'exprime par une déficience cartilagineuse. Ce syndrome, décrit pour la première fois en 1960, est une cause rare de dilatations des bronches, liée à une absence, une réduction ou une altération du cartilage des bronches. Des formes familiales ont été décrites.

- Le *syndrome de Mounier-Kühn* associe une dilatation de la trachée et des bronches principales, et une polyposé nasosinusienne. Il apparaît relativement tardivement. Des ectasies trachéobronchiques s'observent en endoscopie et en tomodensitométrie haute résolution (TDM-HR).

- L'existence d'un *déficit immunitaire*, congénital ou acquis, favorise le développement de bronchectasies. Si les déficits de l'immunité cellulaire peuvent être en cause, les déficits de l'immunité humorale sont les plus fréquents. Il peut s'agir d'une hypo- ou pan-hypo-gammaglobulinémie, d'un déficit touchant une classe d'immunoglobulines (IgA, IgG, IgM), ou une sous-classe d'immunoglobulines.^[5] Ils peuvent justifier un traitement substitutif. Dans le syndrome de Good qui associe thymome et déficit de l'immunité humorale, des dilatations des bronches sont notées au décours d'infections pulmonaires à répétition.

- Des *anomalies de la fonction ciliaire* peuvent favoriser l'apparition de dilatation des bronches : les dyskinésies ciliaires primitives constituent un groupe hétérogène de maladies associant des infections récurrentes des voies aériennes supérieures ou inférieures avec des bronchectasies, une stérilité masculine et des anomalies de la structure ciliaire en microscopie électronique. Un situs inversus peut être associé (syndrome de Kartagener). On en rapproche le syndrome de Young qui associe une azoospermie obstructive, des infections bronchiques avec bronchectasies et une diminution de la clairance mucociliaire. Plus que des anomalies ciliaires, des anomalies de sécrétion de mucus expliqueraient les signes cliniques au cours de ce syndrome qui pourrait être lié à une intoxication mercurielle.

- Au cours du *syndrome de Marfan*, la présence de bronchectasies est décrite.

- La *mucoviscidose* constitue une étiologie avérée des dilatations des bronches. Elle se rencontre de plus en plus souvent chez des adultes compte tenu de l'amélioration de l'espérance de vie des patients atteints. Elle est de révélation plus tardive dans les formes d'expression incomplète, justifiant la recherche d'une mutation du gène CFTR devant un test à la sueur positif ou douteux chez l'adulte.

- Le *déficit en alpha-1-antitrypsine* est surtout responsable d'un emphysème pan-acinaire mais figure aussi parmi les étiologies possibles de bronchectasies. Le lien de causalité n'est alors pas formellement établi.^[6]

Maladies systémiques^[1, 2, 7]

L'existence de bronchectasies dans ce cadre est de connaissance récente grâce à la réalisation aisée de la TDM-HR.

- La *polyarthrite rhumatoïde (PR)* est l'exemple le plus démonstratif.^[8] Une nette prédominance féminine est observée. La suppuration bronchique précède

souvent l'apparition des manifestations cliniques de la PR. Plusieurs facteurs sont évoqués : infectieux, suggérant des analogies antigéniques entre les tissus synoviaux et certaines membranes bactériennes, immunologiques ou génétiques. Les séries autopsiques estiment la fréquence des bronchectasies au cours de la PR entre 5,2 et 11,9 %, mais une étude en TDM-HR portant sur 84 patients^[9] retrouve des anomalies bronchiques dans 30 % des cas.

- Au cours du *lupus érythémateux disséminé*, les mêmes anomalies sont observées (20 % des cas). Il s'agit d'anomalies radiologiques en général sans syndrome suppuratif bronchique associé.

- D'autres *affections*, plus rares, comportent quasi constamment des bronchectasies : granulomatoses bronchocentrique, syndrome de Buckley, ou syndrome hyper-IgE, qui associe des infections répétées, une dermatite chronique eczématiforme, un syndrome dysmorphique inconstant. Des bronchectasies peuvent aussi s'observer dans le syndrome de Sjögren et des colites inflammatoires. Dans la rectocolite hémorragique, les bronchectasies apparaissent dans les formes sévères, parfois au cours de poussées de rectocolite. Les stéroïdes influent sur le volume de l'expectoration.

Les bronchectasies sont décrites dans les vascularites systémiques ou cutanées, la thyroïdite d'Hashimoto, l'anémie pernicieuse ou la cirrhose biliaire primitive.

Les bronchectasies par traction observées lors des fibroses pulmonaires sont directement liées aux modifications des propriétés mécaniques du parenchyme pulmonaire. De ce fait, leur topographie et leur substrat histologique sont différents.

AGENTS PATHOGÈNES

Les enquêtes microbiologiques reposent sur l'examen bactériologique des expectorations.

Les germes les plus fréquents sont par ordre décroissant *Haemophilus influenzae* (HI), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Staphylococcus aureus* (SA) et *Streptococcus pneumoniae* (SP). Ces bactéries cohabitent avec l'hôte au point de réaliser une véritable colonisation, en particulier pour HI et PA. Elles s'adaptent aux conditions locales en acquérant de nouvelles propriétés, comme PA qui peut se recouvrir d'une substance polysaccharidique (acide alginique) le protégeant des moyens de défense mis en jeu par l'hôte : ce sont les souches mucoïdes.

D'autres agents infectieux sont pathogènes : *Mycobacterium tuberculosis* et les mycobactéries atypiques. L'infection à *Mycobacterium avium intracellulare* doit être suspectée devant l'association de bronchectasies et de nodules multiples au sein du même lobe. Il est difficile d'évaluer la fréquence des germes anaérobies.

CLINIQUE

- L'*expectoration* est habituellement ancienne et quotidienne. Cette bronchorrhée est variable quantitativement et qualitativement. Elle peut manquer. Son importance va de la simple toux chronique ramenant une expectoration semblable à celle de la bronchite chronique jusqu'à la bronchorrhée abondante de plusieurs centaines de millilitres par jour. Lorsqu'elles sont abondantes, les expectorations sédimentent en plusieurs couches : spumeuse supérieure, muqueuse intermédiaire et purulente inférieure avec des débris. L'interrogatoire permet parfois de rapporter le début de cette bronchorrhée à l'enfance ou l'adolescence. Mais l'anamnèse peut rester pauvre, surtout si le développement de la maladie est insidieux.

- Les *hémoptysies* sont fréquentes et signalées par 50 à 70 % des patients. Elles vont du simple crachat strié de sang dû à l'érosion de la muqueuse bronchique inflammatoire, surtout à l'occasion de poussées de surinfection, aux hémoptysies massives liées à une rupture d'artère bronchique. Elles peuvent constituer le premier symptôme de la maladie dans les formes dites « sèches ».

- La *dyspnée* est variable. Elle dépend de l'étendue des lésions et du degré d'encombrement. Elle peut se manifester uniquement à l'effort dans les formes localisées, ou traduire une insuffisance respiratoire chronique grave dans les formes étendues.

- Les *signes généraux* sont étonnamment absents, même chez des patients présentant une suppuration importante. L'altération de l'état général s'observe quand la dilatation des bronches parvient au stade d'insuffisance respiratoire chronique grave ou se complique d'une infection sévère locale ou générale.

– Les *signes cliniques* ne sont pas spécifiques. Les râles bronchiques persistants sont le plus souvent retrouvés, classiquement inspiratoires, mais parfois aussi présents en expiration (alors associés à des sibilants). Les « craquements » sont caractéristiques. Leur topographie et leur importance traduit l'étendue des lésions bronchiques. Des foyers de râles crépitants peuvent être la traduction d'une extension alvéolaire de l'infection. L'hippocratisme digital est observé plus volontiers dans les formes étendues et anciennes. Les signes d'insuffisance cardiaque droite sont le témoignage d'une insuffisance respiratoire évoluée. Des infections parenchymateuses récidivantes dans un même territoire peuvent s'expliquer par une dilatation des bronches localisée. Une sinusite chronique peut s'y associer.

L'examen recherche des arguments extrapulmonaires pour une maladie générale.

EXAMENS PARACLINIQUES

Si le diagnostic de dilatation des bronches est évoqué sur les données anamnestiques et cliniques, l'imagerie confirme le diagnostic en précisant la morphologie, l'étendue, la gravité et le retentissement des bronchectasies.

● Explorations radiologiques

Radiographie thoracique ^[10]

La radiographie thoracique est habituellement anormale. Elle ne détecte pas les petites bronchectasies et les bronchiolectasies. ^[10] Sont recherchées des anomalies directes et indirectes.

■ Signes directs

– Les bronchectasies cylindriques s'expriment par des opacités tubulées matérialisant la paroi bronchique épaissie comprise entre la clarté de la lumière bronchique élargie et le poumon aéré de voisinage. Leur présentation varie selon l'orientation des bronches.

– Les opacités tubulées correspondent à des bronches pleines dont le contenu ne s'évacue pas. L'impaction mucoïde et la bronchocèle en sont la traduction. L'impaction mucoïde est un bouchon muqueux bronchectasiant qui siège avec prédilection au sein des bronches segmentaires des lobes supérieurs, plus rarement des lobes moyen et inférieurs. Typiquement, elle réalise une opacité tubulée à bords nets, proximale, parahilaire, orientée selon l'axe des bronches, linéaire, en V ou en Y dont la pointe est tournée vers le hile. La bronchocèle correspond à une bronchectasie mal drainée dans la lumière de laquelle s'accumulent des sécrétions en rétention. Les aspects radiologiques sont identiques dans un cas comme dans l'autre. Seule la répartition change, lobaire moins proximale.

– Les bronchectasies moniliformes ou variqueuses juxtaposées les unes contre les autres et vues en coupe peuvent réaliser un aspect en « pseudorayon de miel ».

– Les bronchectasies sacciformes ou kystiques réalisent un aspect multicavitaire, de topographie lobaire, plutôt de siège inférieur. Des niveaux liquidiens témoignent d'un drainage imparfait (Fig. 1).

■ Signes indirects

– En aval des obstructions bronchiques, le collapsus est d'importance variable touchant un ou plusieurs lobes. Le lobe moyen est préférentiellement atteint du fait de la proximité de très nombreux éléments ganglionnaires qui peuvent provoquer une compression extrinsèque de la bronche lobaire moyenne.

Bronchographie

La bronchographie n'est plus réalisée car elle est supplantée par la TDM-HR.

Tomodensitométrie thoracique ^[11, 12]

La TDM-HR a transformé l'approche diagnostique des bronchectasies.

Le diagnostic peut être retenu devant :

- l'absence de réduction progressive de calibre des bronches au fur et à mesure que l'on s'éloigne des hiles. Ce signe est probablement le plus fiable ; ^[11]
- le diamètre intrabronchique supérieur à celui de l'artère associée ;
- les bronches visualisées au niveau du tiers externe du parenchyme pulmonaire.

Les bronchectasies cylindriques sont caractérisées par des bronches dilatées à bords épais s'étendant vers la périphérie (Fig. 2). Elles ont un aspect en rails



Figure 1 Radiographie thoracique de face : dilatation des bronches de type kystique.



Figure 2 Examen tomodensitométrique thoracique : dilatation des bronches de type cylindrique aboutissant à des dilatations des bronches de type kystique bien drainées.

quand elles sont parallèles ou presque à la coupe scanner. La coupe transverse donne un aspect en « bague à chaton », avec une bronche élargie, à bords épais contenant de l'air, accompagnée d'une opacité ronde plus petite, l'artère pulmonaire accolée (Fig. 3). Les bronchectasies variqueuses ont le même aspect, mais avec des contours irréguliers (Fig. 4). Les bronchectasies kystiques se présentent sous forme de véritables grappes de kystes lorsque plusieurs bronches sont vues en coupe transversale ou bien comme un chapelet d'images kystiques lorsqu'une seule bronche est visualisée longitudinalement (Fig. 5).

L'examen TDM-HR permet, en un temps, de porter le diagnostic de bronchectasies, de préciser leur type anatomique, leur extension, voire d'éventuelles complications. En outre, il peut parfois retrouver les signes d'une affection causale.

● Endoscopie trachéobronchique

Elle précise la provenance de la bronchorrhée et recherche une cause locale. Elle localise le segment bronchique vecteur d'une hémoptysie. Elle précède alors le geste radiologique vasculaire interventionnel ou la chirurgie quand elle est grave. Elle permet aussi la réalisation de prélèvements protégés, à visée bactériologique.

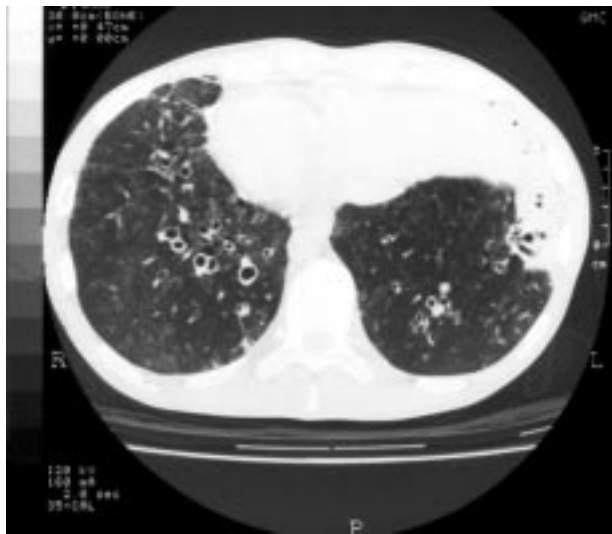


Figure 3 Examen tomodensitométrique thoracique : dilatation des bronches de type cylindrique : aspect en « bague à chaton ». Noter le collapsus segmentaire basal gauche associé.

● **Examen cyto bactériologique des expectorations**

Cet examen permet de suivre la colonisation bactérienne et est utile en cas de surinfection bronchique, surtout après l’échec d’une antibiothérapie. La colonisation à PA marquerait un tournant évolutif de la maladie.^[13, 14] Elle est associée d’une part à une qualité de vie moins bonne que celle des patients colonisés à d’autres germes et d’autre part à une maladie plus étendue.

● **Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)**

Elle doit être réalisée en état stable, en dehors des poussées infectieuses. Les patients porteurs de bronchectasies ne présentent pas de profil fonctionnel particulier. Les anomalies observées reflètent l’extension des lésions, leur gravité et les éventuelles maladies respiratoires associées. Un syndrome obstructif est observé chez la plupart des patients étudiés. La réversibilité partielle de cette obstruction bronchique est rapportée, de même que l’existence d’une hyperréactivité dans 25 % des cas.^[15] L’association à un syndrome restrictif est fréquente, due en général à la présence de territoires atelectasiés ou non ventilés du fait de sécrétions obstructives. Ces anomalies expliquent, au moins en partie, les altérations gazométriques observées à un stade évolué de la maladie. Les phases d’exacerbations ne modifient pas de façon significative les paramètres fonctionnels respiratoires contrairement à la mucoviscidose. La distance parcourue et les variations de saturation du sang artériel en oxygène (SaO₂) au cours d’un test de marche sur 6 minutes apprécient probablement mieux le retentissement de cette affection.

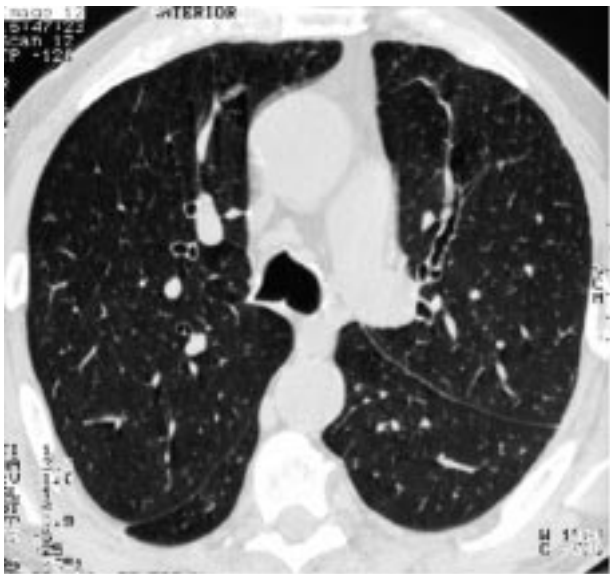


Figure 4 Examen tomodensitométrique thoracique : dilatation des bronches de type variqueux ou moniliforme.

● **Scintigraphie pulmonaire de ventilation et/ou de perfusion**

Il s’agit d’un examen diagnostique élégant, surtout chez l’enfant, car l’absence d’amputation du lit vasculaire isotopique exclut l’existence de bronchectasies. Cependant, il ne dispense pas de la réalisation d’un examen TDM-HR. Chez l’adulte, il fournit des informations indispensables pour évaluer l’opportunité d’un geste d’exérèse chirurgicale en quantifiant la ventilation et la perfusion de chaque lobe.

● **Autres examens complémentaires**

La recherche d’un foyer infectieux (dentaire ou otorhinolaryngologique [ORL]) et d’un retentissement cardiaque est nécessaire.

COMPLICATIONS

L’évolution et le pronostic sont essentiellement fonction de l’étendue des lésions et du terrain.

Les formes localisées sont le plus souvent marquées par une évolution simple. Les surinfections sont rares et bien tolérées. Le drainage bronchique bien compris permet de limiter le retentissement de cette affection sur la vie quotidienne.

Les formes graves sont le reflet de complications ou de formes étendues et évoluées.

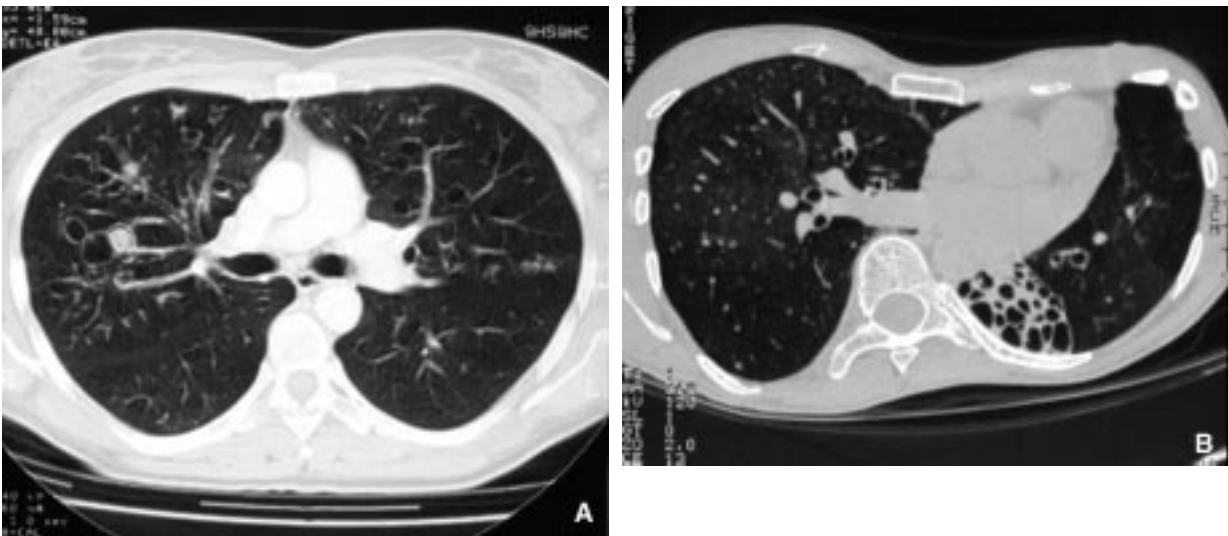


Figure 5 A, B. Examen tomodensitométrique thoracique : deux présentations différentes de dilatation des bronches de type kystique.

– Les complications infectieuses sont les plus fréquentes : colonisation bactérienne, épisodes de surinfection bronchique, infection pulmonaire (abcédée ou non) ou pleurale. Les localisations septiques à distance (abcès du cerveau) sont devenues exceptionnelles. La colonisation bronchique par PA survient tardivement.^[13, 14]

– Les complications hémorragiques, parfois révélatrices, peuvent survenir sans raison apparente mais sont volontiers contemporaines d'une surinfection et alors volontiers récidivantes. Lors d'hémoptyses graves, une embolisation artérielle et/ou un geste chirurgical peuvent être nécessaires.

– L'insuffisance respiratoire est le témoignage de bronchectasies étendues, évoluant depuis de nombreuses années. Elle ne présente pas de particularité par rapport aux autres insuffisances respiratoires chroniques type bronchopneumopathie chronique obstructive.

– L'amylose, favorisée par la suppuration chronique, est devenue exceptionnelle.

TRAITEMENT

Le traitement repose d'emblée sur la suppression de tout irritant bronchique, en particulier du tabac, la prise en charge des foyers infectieux (dentaires et ORL), la prévention des infections respiratoires (vaccination antigrippale et antipneumococcique), et l'exclusion des antitussifs, somnifères et sédatifs dans les formes évoluées.

Il s'appuie ensuite sur les grands axes du cercle vicieux de Cole :

- permettre un meilleur drainage des sécrétions ;
- contrôler la colonisation et l'infection bactérienne ;
- réduire l'inflammation bronchique ;
- gérer les complications non infectieuses et l'insuffisance respiratoire.

● Permettre un meilleur drainage des sécrétions

Le drainage bronchique est prioritaire. Le drainage de posture et l'expectoration dirigée permettent d'assurer un drainage bronchique efficace en évitant les quintes de toux asthénisantes, en limitant les complications infectieuses et en retardant l'évolution vers l'insuffisance respiratoire. Le drainage bronchique ne se conçoit que régulier, quotidien, voire pluriquotidien, au mieux assisté par un kinésithérapeute compétent.

Les fluidifiants bronchiques sont indiqués devant des sécrétions purulentes si une bonne hydratation est insuffisante. En ce qui concerne la désoxyribonucléase, l'étude de O'Donnell^[16] publiée en double aveugle contre placebo, multicentrique, a impliqué 349 patients porteurs de dilatations des bronches idiopathiques, stables, traités pendant 24 semaines. Sous ce traitement les critères de jugement principaux (épisodes d'exacerbation, dégradation du volume expiratoire maximal-seconde : VEMS) et secondaires (hospitalisation, cures d'antibiotiques, déclin de la capacité vitale) se sont aggravés. Ceci contraste avec les résultats obtenus dans la mucoviscidose.

Les bronchodilatateurs se justifient devant la forte prévalence de l'hyperréactivité bronchique et de l'asthme rapportée. Le recours aux bêta-2-mimétiques, d'action rapide ou prolongée, per os ou par inhalation, et/ou aux anticholinergiques doit être testé.

● Contrôler l'infection bactérienne

L'antibiothérapie préventive au long cours a été proposée par certains. Elle s'appuie sur des études anciennes. Une antibiothérapie prolongée, outre son coût, fait courir le risque d'une sélection de germes, du développement de résistances et d'effets secondaires. Elle n'est pas indiquée actuellement.

L'antibiothérapie ne doit être instaurée qu'en cas de fièvre, de complications infectieuses, pulmonaires ou pleurales, ou devant les aggravations avérées de la dyspnée, du volume et de la purulence des expectorations (témoignage d'une surinfection bactérienne récente). L'examen cytot bactériologique de l'expectoration, réalisé dans des conditions rigoureuses et incluant impérativement une culture quantitative, permet de guider le choix de l'antibiothérapie. Il est indiqué devant une surinfection persistante, récidivante ou sévère. Il met classiquement en évidence des bactéries du genre HI, PA et SA.^[17] La durée minimale de traitement est de 10 à 14 jours. La voie d'administration peut être orale, en augmentant la posologie en cas d'utilisation d'une bêta-lactamine (dont la diffusion bronchique est limitée). Les fluoroquinolones peuvent avoir une place importante du fait de leurs propriétés pharmacocinétiques et de leur spectre.

Une infection à PA conduit à une bithérapie (association de bêta-lactamines et d'aminosides ou quinolones) visant à limiter l'émergence de souches résistantes. Les posologies usuelles sont alors recommandées lors des phases d'exacerbation. Des cures séquentielles d'antibiotiques ont été proposées par certains auteurs en cas de colonisation à PA à l'image de ce qui est proposé dans la mucoviscidose. Certaines équipes recommandent l'administration d'aérosols d'antibiotiques. L'étude Tobi^[18] a montré son efficacité en termes bactériologiques (concentration des germes) mais sans modifier la fonction respiratoire. Une autre étude (avec l'association ceftazidime-tobramycine),^[19] réalisée sur 1 an, a montré un impact positif uniquement sur le nombre d'admissions à l'hôpital et le nombre de jours hospitalisés, sans variation des paramètres fonctionnels respiratoires. Il reste à valider les indicateurs d'efficacité de ces stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des bronchectasies.

● Réduire l'inflammation bronchique

Les corticostéroïdes ont un intérêt théorique. Ils permettent de réduire les sécrétions des glandes bronchiques et le recrutement de cellules inflammatoires, de contrôler l'hyperplasie des cellules sécrétoires et de limiter l'inflammation. Ils agissent également sur l'hyperréactivité bronchique. Elborn, en 1992,^[20] montre que les corticoïdes inhalés réduisent le poids de l'expectoration par 24 heures, améliorent le débit expiratoire de pointe et le VEMS, et réduisent le score de toux. Tsang, en 1998,^[21] montre que les corticoïdes inhalés réduisent la concentration des leucocytes et de l'interleukine (IL) 1 β , IL8, leucotriène B₄ dans les expectorations, alors que les paramètres spirométriques restent inchangés.

L'effet anti-inflammatoire des macrolides à faible dose a fait la preuve de son efficacité dans les pan-bronchiolites. Tsang, en 1999,^[22] démontre sur un faible nombre de patients une amélioration significative du VEMS et de la capacité vitale ainsi qu'une réduction du volume d'expectoration après 8 semaines de traitement. Celui-ci n'a eu aucun effet sur la concentration des germes pathogènes, des polynucléaires neutrophiles, d'IL ou de *tumor necrosis factor* (TNF)- α . Ces données sont préliminaires et n'autorisent aucune recommandation actuellement. C'est la seule étude sur les bronchectasies.

● Traiter les complications non infectieuses

– La chirurgie des bronchectasies est possible. La série d'Agasthian,^[23] portant sur 130 patients opérés en raison de l'échec du traitement médical, d'hémoptyses, d'un abcès pulmonaire ou d'une masse restée sans diagnostic, fait état d'une mortalité et d'une morbidité périopératoires respectivement de 2,2 % et 24,6 %. Plus de 59 % des patients deviennent durablement asymptomatiques (recul de 1 à 16 ans), 29 % se trouvent améliorés. Pour 12 % des patients, la chirurgie ne modifie pas leur état. Le traitement chirurgical est proposé dans les formes localisées, mal tolérées ou compliquées.

– Le contrôle des hémoptyses n'a fait l'objet d'aucune étude spécifique dans les bronchectasies. Les solutions vasoconstrictives (exemple : terlipressine) sont couramment utilisées et ont démontré en pratique leur utilité mais n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. L'embolisation des artères bronchiques se justifie devant une hémoptysie grave. Cette technique n'évite pas les récides à long terme mais a l'avantage d'être immédiatement efficace et de pouvoir être renouvelée. Elle n'est pas exempte de complications.^[24]

– L'aspect nutritionnel de cette affection n'a fait l'objet d'aucune étude alors même que la déperdition protidique est conséquente.

● Gérer l'insuffisance respiratoire

Les résultats de la ventilation nasale intermittente (VNI) dans la dilatation des bronches ont été rapportés.^[25] Cette aide ventilatoire a permis la stabilisation des paramètres gazométriques artériels et la réduction du nombre de jours d'hospitalisation. Dans l'étude de Gacouin,^[25] la mise en route de la VNI permet de ramener les paramètres gazométriques artériels au niveau qui prévalait avant la décompensation respiratoire, et ce durablement, sans pour autant normaliser les gaz du sang artériel.

CONCLUSION

Les dilatations des bronches peuvent être confondues avec d'autres causes de suppuration bronchique. Cette confusion peut être évitée par une analyse anamnétique et clinique correcte, et le recours à l'imagerie (TDM-HR). Le traitement repose sur le drainage bronchique régulier complété au besoin par le contrôle des infections bactériennes.

L'évolution vers l'insuffisance respiratoire est responsable d'une diminution de l'espérance de vie chez beaucoup d'entre eux.

G. Brinchault, V. Morel
Service de pneumologie, Hôpital de Pontchaillou, centre hospitalier universitaire de Rennes, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes cedex, France.
C. Meunier
Service de radiologie, Hôpital de Pontchaillou, centre hospitalier universitaire de Rennes, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes cedex, France.
C. Belleguic, P. Delaval
Adresse e-mail: philippe.delaval@chu-rennes.fr
Service de pneumologie, Hôpital de Pontchaillou, centre hospitalier universitaire de Rennes, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes cedex, France.
Toute référence à cet article doit porter la mention : G. Brinchault, V. Morel, C. Meunier, C. Belleguic, P. Delaval. Dilatations des bronches.
Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Akos, 6-0795, 2003, 6 p

R É F É R E N C E S

[1] Barker AF. Medical Progress. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1383-1393

[2] Delaval P, Belleguic C. Dilatations des bronches. Lemarie E ed. *La pneumologie fondée sur les preuves Orange : éditions Margaux*, 2002; 143-157

[3] Cole PJ. A new look at the pathogenesis and management of persistent bronchial sepsis: a “vicious circle” hypothesis and its logical therapeutic connotations. Davies RJ ed. *Strategies in the management of chronic bronchial sepsis Oxford: Medicine publishing Foundation*, 1984; 1-16

[4] Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax* 1950; 5: 233-247

[5] De Garcia J, Rodrigo MJ, Morell F, Vendrell M, Miravittles M, Cruz MJ et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 650-655

[6] Shin MS, Ho KJ. Bronchiectasis in patients with alpha 1-antitrypsin deficiency. A rare occurrence?. *Chest* 1993; 104: 1384-1386

[7] Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulден RA et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1277-1284

[8] Léna H, Desrues B, Le Coz A, Belleguic C, Quinquenel ML, Kernec J et al. Dilatation des bronches et polyarthrite rhumatoïde, une association méconnue. *Rev Mal Respir* 1997; 14: 37-43

[9] Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology* 1994; 193: 375-382

[10] Grenier P. Bronchopathies chroniques. Grenier P ed. *Imagerie thoracique de l'adulte Paris: Flammarion*, 1996; 433-461

[11] Hansell DM. Bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 107-128

[12] van der Bruggen-Bogaarts BA, van der Bruggen HM, van Waes PF, Lam-mers JW. Screening for bronchiectasis. A comparative study between chest radio-graphy and high resolution CT. *Chest* 1996; 109: 608-611

[13] Miskiel KA, Wells AU, Rubens WB, Cole PJ, Hansell DM. Effects of airway infection by *Pseudomonas aeruginosa*: a computed tomographic study. *Thorax* 1997; 52: 260-264

[14] Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy ML, Woodhead MA. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J* 1996; 9: 1601-1604

[15] Ip MS, So SY, Lam WK, Yam L, Liong E. High prevalence of asthma in patients with bronchiectasis in Hong Kong. *Eur Respir J* 1992; 5: 418-423

[16] O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB for the rhNase study group. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolised recombinant human Dnase I. *Chest* 1998; 113: 1329-1334

[17] Derrien C. Dilatation des bronches. Étude rétrospective sur 127 dossiers. 1996; [thèse médecine], Université Rennes 1

[18] Barker AL, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* den-sity in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 481-485

[19] Oriols R, Roig J, Ferrer J, Sampol G, Rosell A, Ferrer A et al. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med* 1999; 93: 476-480

[20] Elborn JS, Johnston B, Allen F, Clarke J, McGarry J, Varghese G. Inhaled steroids in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 1992; 86: 121-124

[21] Tsang KW, Ho PL, Lam WK, Ip MS, Chan KN, Ho CS et al. Inhaled flutica-sone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 723-727

[22] Tsang KW, Ho PL, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS et al. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Respir J* 1999; 13: 361-364

[23] Agasthian T, Deschamps C, Trastek VF, Allen MS, Pairolero PC. Surgical management of bronchiectasis. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 976-978

[24] Mal H, Rullon I, Mellot F, Brugière O, Sleiman C, Menu Y et al. Immediate and long-term results of bronchial artery embolization for life-threatening hemop-tysis. *Chest* 1999; 115: 996-1001

[25] Gacouin A, Desrues B, Lena H, Quinquenel ML, Dassonville J, Delaval P. Long-term nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) in sixteen consecutive patients with bronchiectasis: a retrospective study. *Eur Respir J* 1996; 9: 1246-1250

FIBROSES SYSTÉMIQUES

C CHAPELON-ABRIC

Les fibroses systémiques regroupent principalement les fibroses rétropéritonéales, la panniculite mésentérique et la mésentérite rétractile, les fibroses médiastinales et les thyroïdites de Riedel. Toutes ces fibroses peuvent s'associer entre elles.

© Elsevier, Paris.

FIBROSES RÉTROPÉRITONÉALES [1, 4]

Les fibroses rétropéritonéales (FRP) représentent la localisation la plus fréquente des fibroses systémiques. Il s'agit d'une pathologie rare, observée dans moins de 1 cas pour 10 000.

Il s'agit d'une transformation progressive du tissu rétropéritonéal en une nappe sclérofibreuse et rétractile, centrée sur les gros vaisseaux. Elle s'étend des hiles rénaux au promontoire où elle prédomine. Toutes les structures rétropéritonéales, abdominales, pelviennes et thoraciques peuvent être intéressées par la fibrose.

● Étiologie des FRP

Les FRP relèvent de multiples causes :

- vasculaires ;
- traumatiques ;
- inflammatoires ;
- infectieuses ;
- réactionnelles.

Deux causes sont à rechercher systématiquement :

- une néoplasie ;
- une prise médicamenteuse.

La FRP idiopathique est probablement en rapport avec une réaction immuno-allergique à la plaque d'athérome.

● Clinique

Les FRP s'observent majoritairement chez les hommes, entre 40 et 60 ans [1].

Le **stade initial** se caractérise par une symptomatologie douloureuse associée à des signes généraux parfois extrêmement sévères et des troubles digestifs non spécifiques. Les douleurs sont modérées, continues, uni- ou bilatérales, de siège principalement abdominal, dorsal ou à la base des flancs. Elles peuvent irradier vers la région périombilicale, les quadrants abdominaux inférieurs, les cuisses. L'examen clinique est le plus souvent négatif ou révèle une masse abdominale indolore

dans la région ombilicale ou hypogastrique, parfois pulsatile, devant faire suspecter un anévrisme inflammatoire [2].

À un **stade chronique**, les signes résultent de l'extension de la fibrose. Ils sont dominés par les douleurs, les signes urinaires associés à un syndrome inflammatoire biologique. Les douleurs sont permanentes ou spastiques, associées à une dysurie, une anurie permanente ou à éclipse. L'insuffisance rénale, présente dans près de 50 % des cas, est à l'origine de nausées, d'anorexie et d'une hypertension artérielle. L'extension aux organes de voisinage entraîne des signes vasculaires, abdominaux, pelviens ou thoraciques.

EXAMENS PARACLINIQUES

Un **syndrome inflammatoire** est présent dans plus de 70 % des cas, associé à une anémie normochrome normocytaire secondaire. L'insuffisance rénale s'associe parfois à une hématurie et/ou une protéinurie. Un dosage systématique des lactodéshydrogénases (LDH), Ca 125, antigène carcino-embryonnaire (ACE) doit être fait afin d'éliminer une cause néoplasique.

Certains examens sont réalisés en première intention, en fonction de la symptomatologie dominante :

- urographie intraveineuse (UIV) ;
- urétéro- pyélographie rétrograde (UPR) ;
- échographie ;
- cavographie ;
- artériographie.

Dans tous les cas, un scanner et/ou une imagerie par résonance magnétique (IRM), devront être effectués à la phase initiale et lors du suivi.

L'échographie, le scanner et l'IRM visualisent la fibrose, précisent son épaisseur, son étendue et ses rapports avec les structures adjacentes. Ces examens recherchent une organomégalie, une masse abdominale ou pelvienne. L'échographie et le scanner peuvent guider un geste biopsique et permettent de suivre l'évolution sous traitement.

L'IRM procure les mêmes renseignements, mais sans injection de produit contraste, élément important chez ces patients souvent insuffisants rénaux.

Aucune de ces investigations ne précise l'origine bénigne de la FRP. Au moindre doute, une laparotomie ou une laparoscopie avec biopsies multiples doit être réalisée.

● Conduite à tenir

Poser le diagnostic de FRP impose de transférer le patient en milieu hospitalier chirurgical (vasculaire ou urologique) ou médical. Cette affection, bénigne histologiquement (en dehors des coulées néoplasiques), est responsable d'un décès dans 15 à 20 % des cas.

La décision thérapeutique sera fonction :

- des menaces que la FRP fait peser sur le pronostic vital et/ou sur la vitalité d'un organe ;
- de la cause de la FRP (le traitement des FRP néoplasiques repose sur celui du cancer primitif : une FRP iatrogène peut régresser à l'arrêt du traitement) ;
- de la présence de facteurs de mauvais pronostic (âge élevé et insuffisance rénale).

● Indications principales du traitement chirurgical

- Anévrisme inflammatoire.
- Insuffisance rénale rapidement évolutive, hydronéphrose sévère ou un sepsis.
- Indication diagnostique avec exploration complète de la cavité péritonéale et rétropéritonéale avec multiples biopsies profondes.

● Indications du traitement médical

La corticothérapie est efficace sur tous les signes cliniques et le syndrome inflammatoire dans un délai de 7 à 10 jours. Les conditions du succès sont :

- une posologie initiale élevée (supérieure ou égale à 0,5 mg/kg/j) ;
- une phase d'attaque de 4 à 6 semaines ;
- une diminution lente pendant une durée minimale de 6 mois ;
- une durée de dose d'entretien de 5 mg/j pendant au moins 1 an.

Les indications sont :

- des manifestations systémiques prédominantes sans complications vasculaires ou urologiques sévères ;
- les formes urologiques sans altération de la fonction rénale ou sepsis ;
- en pré- et postopératoire d’un geste chirurgical le plus souvent urologique ;
- en cas de contre-indication à la chirurgie.

Des bolus de solumédrol peuvent précéder la corticothérapie per os, et en cas d’échec, un autre immunosuppresseur peut être proposé.

La surveillance clinique, biologique, scannographique de ces patients doit être prolongée, des rechutes étant possibles très à distance de la phase aiguë (10-12 ans).

FIBROSES MÉDIASTINALES [5]

Les fibroses médiastinales (FM) sont rares et représentent moins de 10 % des masses médiastinales isolées. Elles siègent préférentiellement dans le médiastin antérosupérieur et s’associent fréquemment à une atteinte pulmonaire.

Il n’existe pas de prédominance de sexe, ni d’âge. Il faut rechercher systématiquement une cause infectieuse (histoplasmosse en zone d’endémie et tuberculose principalement), une néoplasie, une cause médicamenteuse. Dans de nombreux cas, la FM est idiopathique.

Clinique

Un syndrome cave supérieur révèle la fibrose dans 60 % des cas, avec œdème cervicocéphallique, circulation collatérale, turgescence des jugulaires et céphalées. Une dyspnée d’effort, des hémoptysies

peuvent traduire une sténose trachéale, une atteinte pulmonaire ou une atteinte vasculaire pulmonaire. La dysphagie est rarement révélatrice.

Paradinique

Le bilan de la fibrose repose sur la tomodensitométrie (TDM) et l’IRM.

Conduite à tenir

Dans la majorité des cas, une intervention chirurgicale est nécessaire, à but diagnostique et thérapeutique. La corticothérapie semble, au cours des FM, sans intérêt.

PANNICULITE MÉSENTÉRITE ET MÉSENTÉRITE RÉTRACTILE [6]

La panniculite méésentérite (état d’inflammation subaiguë du méésentère) s’observe surtout chez les hommes, âgés en moyenne de 55 ans. Cette affection très rare entraîne des douleurs abdominales souvent périombilicales, des troubles du transit associés fréquemment à un amaigrissement et un état subfébril. Lors de l’examen, il existe une masse abdominale périombilicale sans contours nets, non pulsatile.

Un syndrome inflammatoire est fréquent. Les explorations digestives révèlent une compression extrinsèque. Le scanner abdominal montre une masse hypodense, inhomogène.

La laparotomie établit le diagnostic. Après des poussées, l’évolution est, en principe, spontanément favorablement. Une surveillance est nécessaire du fait de l’association possible avec un lymphome.

La méésentérite rétractile apparaît chez des patients qui ont un passé de douleurs abdominales

et de troubles du transit. Les signes sont des douleurs violentes, iliaques, avec parfois un tableau occlusif ou subocclusif révélateur. L’examen révèle une ou des masses molles, élastiques, mal délimitées et peu douloureuses, para-ombilicales ou situées dans la fosse iliaque. Le transit du grêle montre des anses rétrécies, dentelées, sténosées. L’échographie et le scanner notent des masses hétérogènes et recherche une FRP associée. En dehors de quelques succès obtenus par la corticothérapie plus ou moins associée à de la colchicine, l’évolution est le plus souvent défavorable. Les épisodes occlusifs se succèdent imposant des traitements appropriés puis apparaît un anarsaque irréversible.

THYROÏDITE DE RIEDEL [7]

Cette thyroïdite fibreuse invasive, extrêmement rare, s’exprime essentiellement par une augmentation rapide du volume de la thyroïde, souvent sur un goitre ancien. La thyroïde devient très dure et adhérente aux structures adjacentes. Des signes de compression des organes de voisinage sont fréquents. Il n’existe, en principe, pas de syndrome inflammatoire. Le bilan thyroïdien est, dans la majorité des cas, normal, mais une hypothyroïdie, et moins souvent une hyperthyroïdie, ont été décrites. Des anticorps anti-thyroïdiens sont observés dans près de 70 % des cas.

L’échographie montre une masse hypo-échogène, qui s’étend aux structures adjacentes. Le scanner et l’IRM confirment la lésion et ses rapports. Cette thyroïdite s’associe fréquemment avec une autre fibrose.

Le traitement est essentiellement chirurgical, à la fois diagnostique et thérapeutique de décompression.

Catherine Chapelon-Abric : Praticien hospitalier, médecine interne 2, service du Pr Piette, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l’Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Chapelon-Abric. Fibroses systémiques. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0385, 1998, 2 p

RÉFÉRENCES

[1] Amis ES Jr. Retroperitoneal fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1991 ; 157 : 321-329

[2] Amrani M, Dardenne B, Six C. Anévrismes aortiques inflammatoires et fibrose rétropéritonéale. Réflexions à propos de six cas. *J Mal Vasc* 1991 ; 16 : 13-17

[3] Chauveau D, Fiquet-Kempf B, Mejean A, Droz D. Fibrose rétropéritonéale. Faits cliniques et physiopathologiques récents. In : Chatelain C, Jacobs C eds. *Séminaires d’uro-néphrologie, Paris* 1997 ; 23 : 226-234

[4] Godeau P, Chapelon C, Piette JC. Fibroses systémiques idiopathiques. In : Les maladies systémiques. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1991 : 1115-1136

[5] Mole TM, Glover J, Sheppard MN. Sclerosing mediastinitis : a report on 18 cases. *Thorax* 1995 ; 50 : 280-283

[6] Rosa I, Benamouzig R, Guettier C, Amouroux J, Coste T, Benichou J et al. Panniculite méésentérique simulant une maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : 905-908

[7] Schwaergerle SM, Bauer TW, Esselstyn CB. Riedel’s thyroiditis. *Am J Clin Pathol* 1988 ; 90 : 715-722

FRACTURES ET TRAUMATISMES DE L'ÉPAULE

É CASTEL, JP BENAZET

Les traumatismes de l'épaule sont fréquents lors de la pratique sportive ou dans la vie quotidienne. Les lésions qu'ils vont déterminer sont fonction du mécanisme du traumatisme et de l'âge du patient. Nous décrirons les luxations de l'articulation glénohumérale et des articulations acromioclaviculaire et sternoclaviculaire, ainsi que les fractures de la clavicule, de l'omoplate et de l'extrémité supérieure de l'humérus.

© 1999, Elsevier, Paris.

RAPPELS ANATOMIQUES

La ceinture scapulaire est constituée par la réunion de l'extrémité supérieure de l'humérus, de la clavicule et de l'omoplate. Ce complexe articulaire comporte cinq articulations qui sont :

- l'articulation scapulohumérale ;
- l'articulation sous-deltéïdienne : articulation au sens physiologique car elle comporte deux surfaces glissant l'une par rapport à l'autre, et correspondant à la face profonde du deltoïde, glissant sur les muscles de la coiffe des rotateurs grâce à la bourse sous-deltéïdienne ;

- l'articulation scapulothoracique : articulation physiologique qui correspond au glissement de l'omoplate sur le gril costal par l'intermédiaire de l'espace omosératique compris entre le muscle sous-scapulaire à la face profonde de l'omoplate et le grand dentelé, et l'espace pariétosératique, compris entre le grand dentelé et la paroi thoracique ;

- les articulations acromioclaviculaires et l'articulation sterno-costo-claviculaire.

Ces articulations fonctionnent simultanément, dans des proportions variables, au cours des mouvements, et c'est cette association qui autorise le mouvement de circumduction du membre supérieur.

La contention est assurée par la capsule articulaire, renforcée sur sa face antérieure par les trois ligaments glénohuméraux supérieur, moyen et inférieur, ainsi que par le ligament coraco-huméral. L'existence d'un bourrelet glénoïdien augmente la congruence de l'articulation, et les muscles de la coiffe des rotateurs, en se contractant, facilitent l'action des grands muscles moteurs de l'épaule.

L'épaule est aussi le lieu de passage des éléments vasculonerveux (artère axillaire, nerfs radial, médian et musculocutané). Le nerf circonflexe (ou nerf axillaire), responsable de la sensibilité du moignon de l'épaule, ainsi que de la motricité du deltoïde, peut être lésé lors de son passage dans l'espace quadrilatère ou trou carré de Velpeau.

DIFFÉRENTES LÉSIONS

● Traumatismes de l'articulation glénohumérale

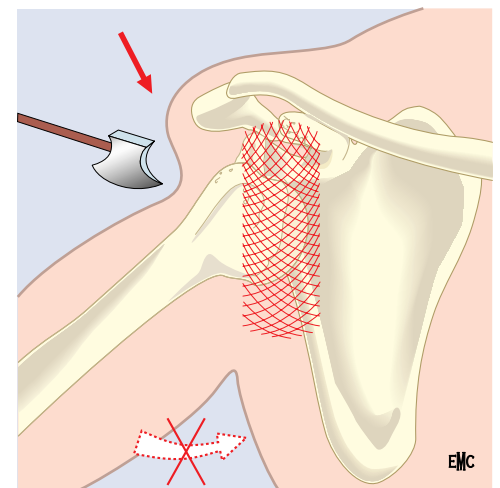
La structure lésée va dépendre de l'âge du patient, étant bien entendu que c'est le maillon le plus faible qui cédera : ainsi, pour un même traumatisme, chez l'adulte jeune on obtiendra une luxation de l'épaule, chez la personne âgée une fracture du col de l'humérus, et chez l'enfant un décollement épiphysaire.

Luxation antéro-interne (fig 1) [3, 6]

C'est la plus fréquente, puisqu'elle représente 95 % des cas. Elle survient chez l'adulte jeune, sportif. L'interrogatoire précise la notion de premier épisode ou de récurrence. Le mécanisme est souvent indirect, par chute sur la paume de la main ou sur le coude, le membre étant en abduction, rotation externe et rétropulsion.

Cliniquement, le patient se présente avec le membre supérieur en abduction rotation externe irréductible, avec une impotence fonctionnelle absolue et une douleur très importante. L'inspection retrouve le classique « coup de hache » externe, ainsi qu'une perte du galbe de l'épaule de face (signe de l'épaulette) (fig 2).

La palpation vérifie la vacuité de la glène par l'existence d'un vide sous-acromial antérieur, la tête étant palpée dans le sillon deltopectoral et suivant



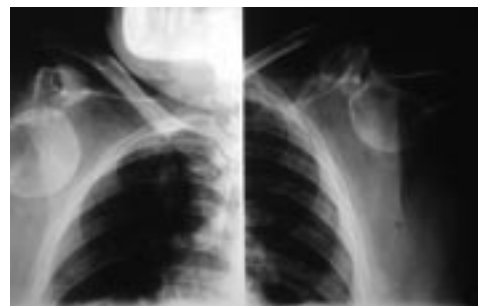
2 Luxation antéro-interne de l'épaule : attitude du membre supérieur en abduction rotation externe irréductible. L'inspection retrouve le classique « coup de hache » externe, ainsi qu'une perte du galbe de l'épaule de face (signe de l'épaulette).

les légers mouvements imprimés à l'humérus (ce qui élimine une fracture non engrenée du col chirurgical). **Il faut rechercher une anesthésie du moignon de l'épaule (désignant une atteinte du nerf circonflexe)** et des troubles sensitivomoteurs dans le membre supérieur pouvant témoigner d'une lésion plexique par compression des troncs secondaires. On vérifie la présence des pouls distaux. Le bilan clinique suffit au diagnostic et permet d'éliminer une complication vasculonerveuse.

Le bilan radiographique est demandé en urgence, à la recherche d'une lésion osseuse associée. Le cliché de face montre la tête humérale impactée sous la glène. Il peut préciser la position de la tête par rapport à la coracoïde et surtout, il recherche une fracture associée du trochiter (15 %) (fig 3) ou du col huméral (4 %).

■ Traitement

C'est une urgence. En l'absence de fracture associée, la réduction sera obtenue par traction douce et progressive dans l'axe du bras, en



1 Luxation bilatérale antéro-interne de l'épaule.



3 Fracture-luxation de l'humérus : indication à réduction sous anesthésie générale. Après réduction de la luxation antéro-interne, le trochiter a repris sa place.

abduction à 45°, ou par mise en abduction à 90°, rotation externe et traction douce, ou sur le dossier d'une chaise, bras pendant, une traction passive étant réalisée par un poids de 10 kg tenu dans la main. Diverses méthodes de réduction existent, l'essentiel étant de bien détendre le patient, de le rassurer et de procéder par manœuvres douces. L'utilisation de myorelaxant peut être utile pour relaxer le patient, mais elle doit se faire sous strict contrôle médical.

En cas d'échec de réduction, ou s'il s'y associe une lésion osseuse, la réduction sera faite sous anesthésie générale par le chirurgien.

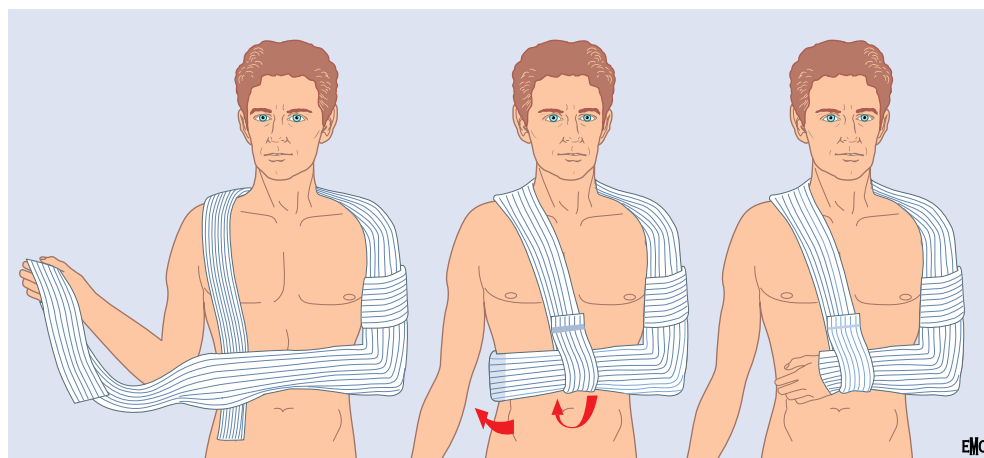
Un cliché radiographique de contrôle sera réalisé après la réduction, le membre supérieur étant maintenu coude au corps par un Mayo Clinic (fig 4). Le bilan radiographique montre une encoche de la tête humérale (encoche de Malgaigne). Cette encoche est toujours présente après un épisode de luxation. On recherchera une fracture du pôle inférieur de la glène. En cas de fracture du trochiter associée, on vérifiera sa bonne réduction.

L'immobilisation par Mayo Clinic sera poursuivie pendant une durée de 3 semaines.

L'évolution est le plus souvent favorable, mais elle est fonction de l'âge et des lésions associées. **Le risque de récurrence est d'autant plus important que le patient est jeune**, qu'il existe une fracture du pôle inférieur de la glène (mieux perçue sur le profil glénoïdien de Bernageau^[1]), et qu'il s'agit d'une récurrence. En cas de luxation récidivante, on considère qu'après trois luxations homolatérales, et d'autant plus que le patient est jeune, une intervention de stabilisation de type butée de Latarget ou capsulorraphie de Bankart peut être proposée.

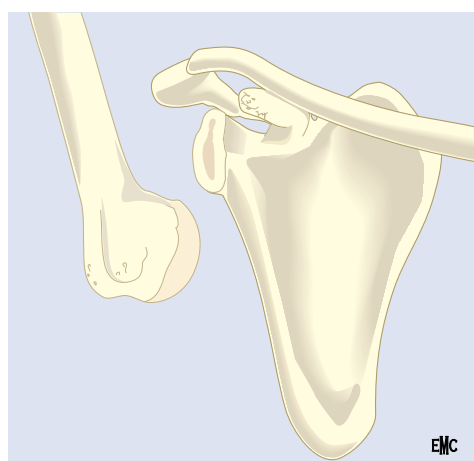
À l'opposé, la luxation survenant chez les patients au-delà de 40 ans, comporte un risque plus important de raideur de l'épaule par capsulite rétractile.

Les autres complications possibles sont l'atteinte du nerf circonflexe, l'atteinte du plexus brachial, ou la rupture de la coiffe des rotateurs (d'autant plus que le patient est âgé et qu'il existe une fracture du trochiter associée).



4 Confection d'un Mayo Clinic.

Prendre trois fois la longueur du membre supérieur de jersey, puis passer le bras au travers d'un orifice percé à la jonction un tiers, deux tiers. Le bout court est ramené en écharpe autour du cou, le bout long est passé en ceinture et rappelle le bras vers l'arrière.



5 Luxation érecta.

■ Luxation érecta (fig 5)

Elle est rare (1 %). Le patient se présente le bras en élévation au-dessus de l'horizontal. Il existe un risque d'étirement du plexus brachial. Ces luxations sont traitées comme les luxations antéro-interne.

■ Syndrome du bourrelet

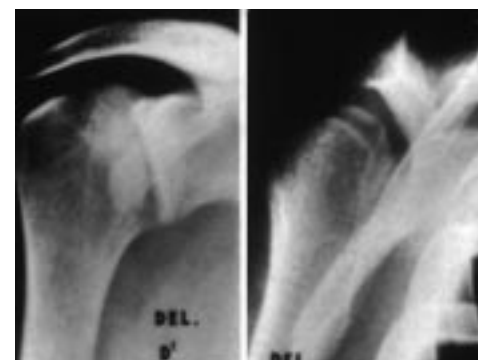
Il correspond à une désinsertion à la partie antéro-inférieure de celui-ci et se traduit cliniquement par des douleurs lors des mouvements et des claquements, des ressauts, voire des blocages. Il s'intègre dans le syndrome des épaules douloureuses instables. Son diagnostic est fait par l'arthroscanner.

Luxation postérieure (fig 6)^[2]

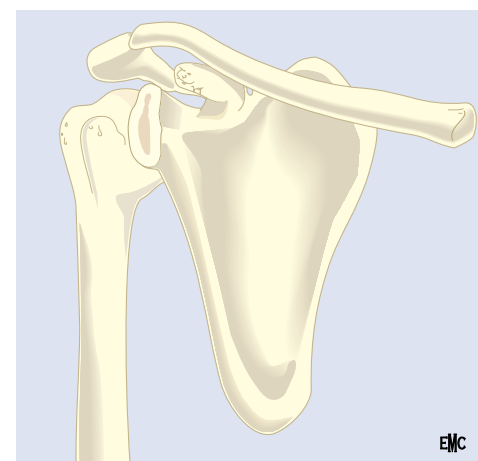
Elle est rare (1 à 4 %) et fréquemment méconnue (50 % sont des cas diagnostiqués tardivement). Le mécanisme est le plus souvent indirect, lors d'une rotation interne forcée. On la rencontre chez l'adulte, plutôt masculin, dans deux circonstances :

- les crises d'épilepsie (éthylisme...) et les électrocutions (la luxation est souvent bilatérale dans ce cas) ;
- les accidents de circulation ou les rixes.

Cliniquement, le tableau est pauvre. **Le signe pathognomonique est la présence d'une rotation interne irréductible qui entraîne une impossibilité de mise en rotation externe** (signe de l'aumône :



6 Luxation postérieure de la tête humérale : de face, l'interligne articulaire glénohuméral a disparu ; de profil, la tête se projette en arrière de la glène.



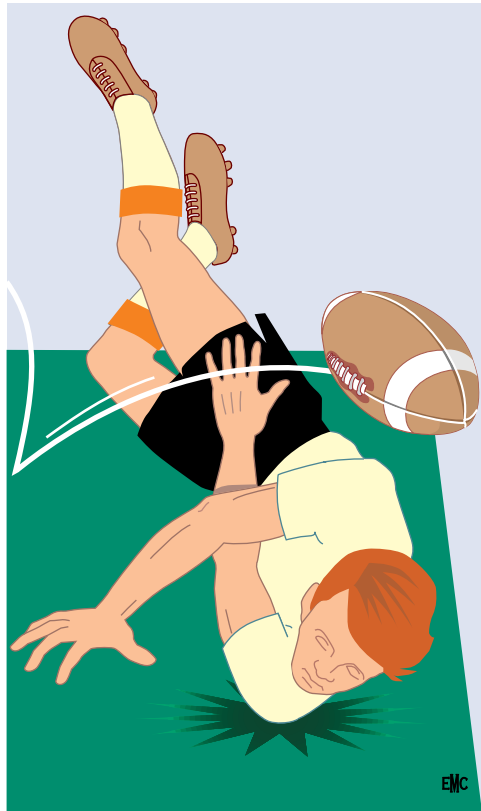
7 Luxation postérieure : de face, disparition de l'interligne glénohuméral.

bras tendu, ces patients sont incapables de tourner la paume de la main vers le ciel). L'élévation antérieure ne dépasse pas 90°.

Le bilan radiographique de face peut être trompeur, mais il existe une disparition de l'interligne glénohuméral qui doit attirer l'attention (fig 7). **Le cliché de profil** (incidence de Lamy ou profil axillaire) **permet le diagnostic de certitude** : la tête humérale est en arrière de la glène.



8 Luxation acromioclaviculaire avec rupture du cin-tre acromioclaviculaire et élargissement de l'interlig-ne acromioclaviculaire. Il existait un tiroir antéro-postérieur, il s'agit donc d'un type 2.



9 Luxation acromioclaviculaire : traumatisme di-rect sur le moignon de l'épaule, le bras en adduction.

Tableau I. – Classification de Julliard.

Stade	Anatomie	Clinique	Radiographie	Traitement
0	Distension LAC	Œdème Douleur	0	Fonctionnel
1	Rupture LAC	« Touche de piano » de l'AAC	Rupture cin-tre acromio-claviculaire	Fonctionnel
2	Rupture LAC + LCC	Tiroir antéropostérieur	Test de réduction positif	Fonctionnel
			Test de réduction négatif	Chirurgie
3	Rupture LAC + LCC + chape delto-trapézienne	Clavicule sous-cutané	Dislocation de l'AAC	Chirurgie

LAC : ligament acromioclaviculaire ; LCC : ligament coracoclaviculaire.

■ Traitement

La réduction doit être faite en urgence, le plus souvent sous anesthésie générale, par des manœuvres de traction, adduction et rotation externe. L'immobilisation se fait coude au corps, en rotation neutre, pendant 3 semaines. Dans le cas d'une luxation ancienne méconnue, il n'est pas rare d'avoir besoin de recourir à une réduction sanglante.

● Luxations acromioclaviculaires (fig 8) [5]

L'interrogatoire retrouve le plus souvent un traumatisme direct sur le moignon de l'épaule, le bras en adduction ou pendant le long du corps (fig 9). Cliniquement, l'impotence est partielle. Il existe une douleur exquise à la palpation de l'articulation acromioclaviculaire, ainsi qu'un œdème modéré. La déformation est plus ou moins importante en fonction du stade de la luxation. On décrit quatre stades d'atteinte de l'articulation acromioclaviculaire (AAC) (fig 10) (tableau I) ;

– le stade 0 correspond à une entorse de l'AAC par distension du ligament acromioclaviculaire, sans rupture ligamentaire. La symptomatologie se réduit à une douleur sans lésion radiologique ;

– le stade 1 correspond à une subluxation de l'AAC par rupture du ligament acromioclaviculaire. Cliniquement, il existe un bâillement modéré de l'extrémité externe de la clavicule, se traduisant par une mobilité en « touche de piano » inférosupérieure lors de la pression de celle-ci. Radiologiquement, on peut mettre en évidence un élargissement de l'interligne AAC, qui peut être démasqué par des clichés dynamiques comparatifs de face, centrés sur l'acromioclaviculaire, avec une traction inférieure de 5 kg accrochée au poignet (manœuvre de Lederer) ;

– le stade 2 associe une rupture des ligaments acromioclaviculaires et coracoclaviculaires (conoïde

et trapézoïde), et se traduit cliniquement par l'existence d'un tiroir antéropostérieur, avec le plus souvent une rupture du cin-tre acromioclaviculaire sur les clichés centrés ;

– le stade 3 consiste en une déchirure de la chape delto-trapézienne, avec une dislocation de l'acromioclaviculaire, la clavicule étant sous-cutanée.

L'évolution, en l'absence de traitement, se fait vers la chronicité en 3 semaines, pouvant entraîner une arthrose précoce et un ressaut douloureux en abduction chez les sportifs et les travailleurs de force, mais en règle générale, la tolérance est bonne.

■ Traitement

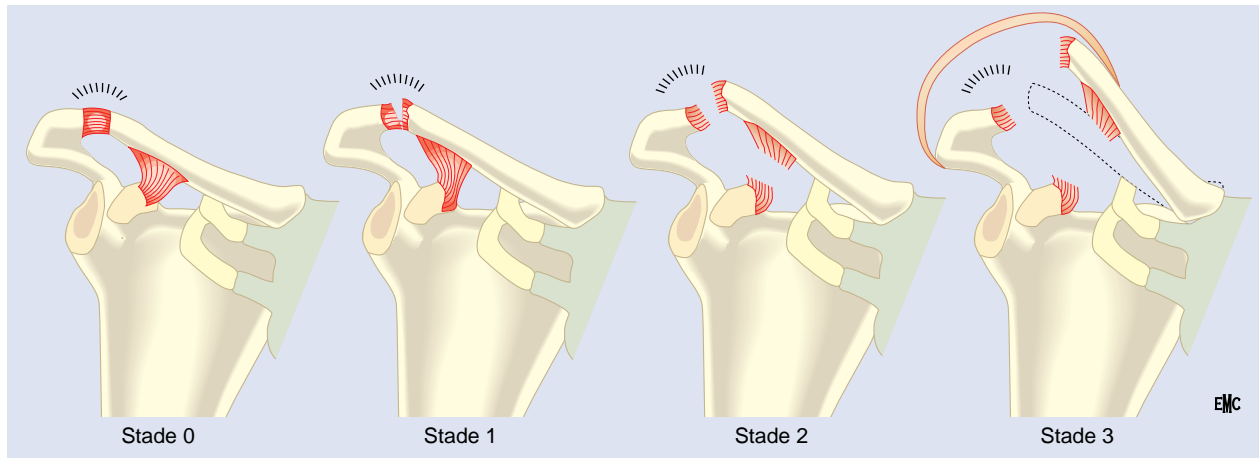
Il est fonctionnel, le bras étant maintenu en écharpe pour une durée de 2 à 3 semaines dans les stades 0 et 1.

Il est chirurgical dans les stades 3, réalisant une ligamentorraphie des ligaments acromioclaviculaires et de la chape delto-trapézienne, protégée par des broches ou une vis pendant 6 semaines.

Le traitement des stades 2 est le plus discuté entre les partisans du traitement fonctionnel et ceux du traitement chirurgical. Pour certains, il sera fonction de la réductibilité de la luxation sur les clichés en faux profil, réalisés en abduction à 90° en rotation interne.

● Luxations sternoclaviculaires (LSC) (fig 11)

Le déplacement peut être antérieur ou postérieur (fig 12), mais la faiblesse du ligament sternoclaviculaire antérieur (LSCA) par rapport au ligament sternoclaviculaire postérieur (LSCP) explique que, dans la majorité des cas, le déplacement soit antérieur.



10 Différents stades de luxation acromioclaviculaire.



11 Luxation sternoclaviculaire postérieure avec ascension de la clavicule droite : risque de compression médiastinale, réduction chirurgicale.

De fréquence rare, l'interrogatoire retrouve souvent un choc indirect sur le moignon de l'épaule. La symptomatologie clinique est pauvre, se traduisant par une douleur exquise à la palpation de l'articulation, associée à une voussure et à une mobilité en « touche de piano » en cas de déplacement antérieur, et à une dépression en cas de déplacement postérieur. Cependant, l'œdème peut masquer la dépression et entraîner une méconnaissance du diagnostic.

Les LSCA n'entraînent pas de complication. En revanche, les LSCP peuvent entraîner une compression médiastinale qu'il faudra rechercher par l'existence d'une dysphagie, d'un syndrome cave supérieur, d'une atteinte du plexus brachial, d'une dyspnée ou d'un emphysème. En cas de LSCP, il sera utile de compléter le bilan radiographique initial comportant une incidence transsternale (incidence

de Heinig) (fig 13) par un scanner avec injection, afin de préciser au mieux les rapports de la clavicule avec les gros vaisseaux.

■ Traitement

Pour les LSCA, il est :

- soit fonctionnel, consistant en une courte immobilisation du bras en écharpe jusqu'à disparition des douleurs, la seule séquelle étant esthétique ;
- soit orthopédique, en réalisant une pression antéropostérieure sur l'extrémité interne de la clavicule en s'aidant d'une traction dans l'axe du bras homolatéral, un sac de sable ayant été placé au préalable entre les épaules. Une contention par bandage coude au corps sera maintenue pour une durée de 6 semaines.

Pour les LSCP, la réduction est effectuée au bloc opératoire, sous anesthésie générale,

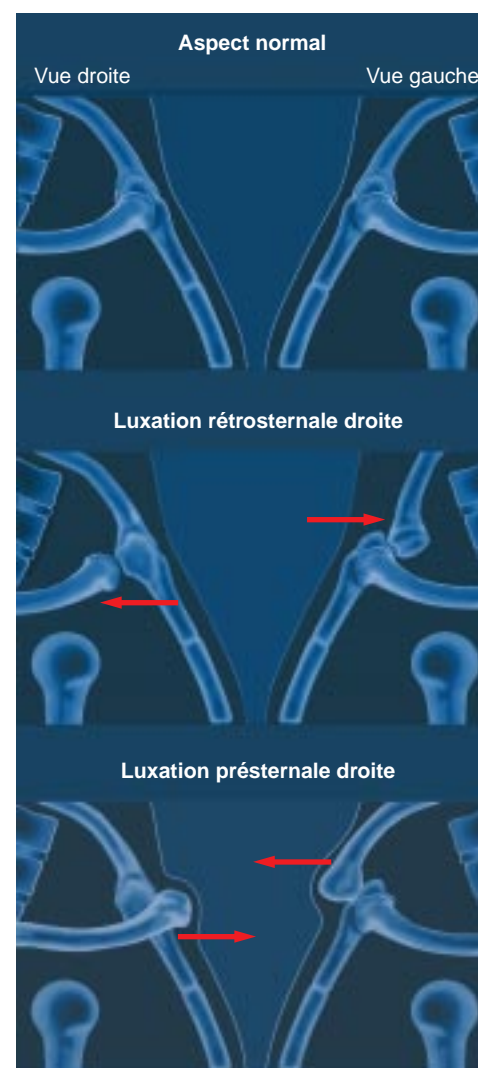
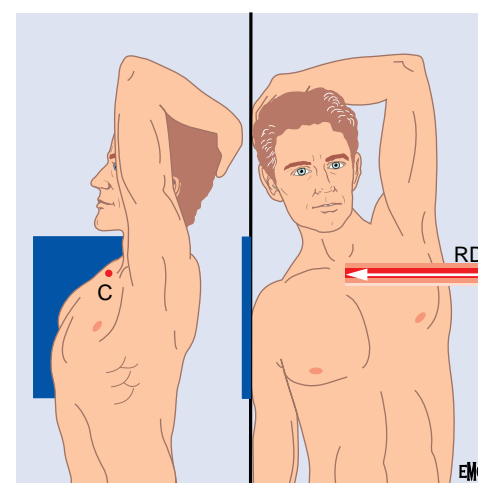
- soit par manœuvre orthopédique, par traction sur le bras homolatéral en abduction, rétropulsion, associée à une pression antéropostérieure sur les épaules ; une contention maintenant les épaules en rétropulsion par boléro plâtré est mise en place pour 3 semaines ;
- soit, en cas d'échec de la méthode orthopédique ou au moindre doute quant à l'existence d'une complication médiastinale, par méthode sanglante.

● Fractures de la clavicule

Elles surviennent à la suite d'un traumatisme direct sur le moignon de l'épaule, ou indirect, le bras étant en abduction à 45°. Elles siègent, dans 80 % des cas, en regard de son tiers moyen. Le déplacement se produit en haut et en arrière pour le fragment proximal, attiré par le sterno-cléido-mastoiïdien, et en bas et en avant pour le fragment distal, attiré par le deltoïde et le poids du membre supérieur. Cliniquement, le diagnostic est évident. Il n'existe habituellement pas de souffrance cutanée et la radiographie précise la direction du trait.

■ Traitement

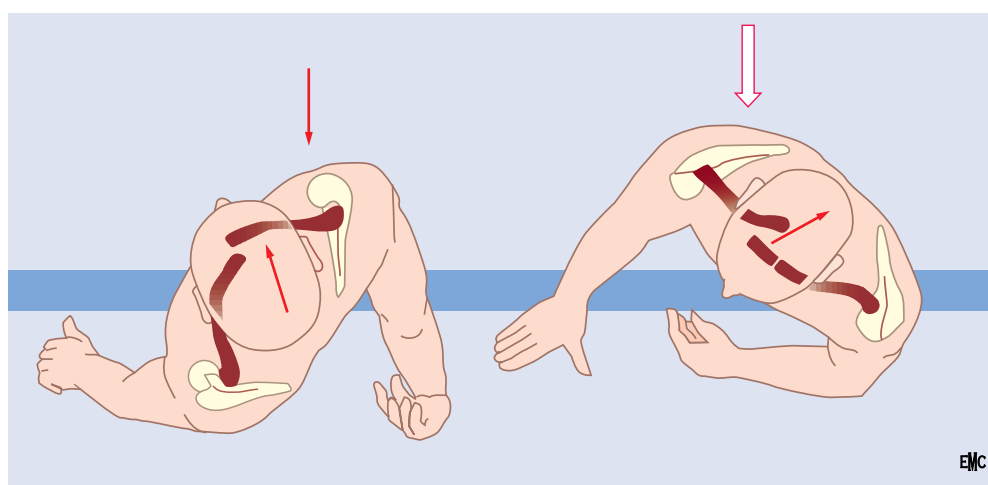
Il est orthopédique, en maintenant les épaules en rétropulsion de manière à réduire la fracture à l'aide d'anneaux axillaires ou bien d'un boléro plâtré. Dans le cas d'un traitement par réduction orthopédique, on prend soin de vérifier que celui-ci n'a pas induit



13 Aspect radiographique (incidence de Heinig) d'une luxation sternoclaviculaire.

une compression vasculonerveuse axillaire. L'évolution se fait vers la consolidation en 6 semaines.

Les fractures du quart externe représentent 20 % des fractures de la clavicule (fig 14). Elles se caractérisent par un grand déplacement du fragment proximal, surtout s'il s'y associe une lésion des ligaments coracoclaviculaires. Dans ce cas, il existe une souffrance cutanée, et il faut les traiter comme une luxation acromioclaviculaire de stade 3, c'est-à-dire de manière chirurgicale. De même, dans



12 Mécanisme des luxations sternoclaviculaires.

Un traumatisme antéropostérieur sur le moignon de l'épaule en antépulsion entraîne une luxation sternoclaviculaire antérieure, alors qu'un impact postéroantérieur sur une épaule en rétropulsion entraîne une luxation sternoclaviculaire postérieure.



14 Fracture du quart externe de la clavicule : la fracture détache l'insertion des ligaments coraco-claviculaires, entraînant un grand déplacement du fragment proximal avec souffrance cutanée. Indication chirurgicale.

les fractures comminutives du tiers moyen de la clavicule, quand il existe un troisième fragment menaçant la peau, une réduction chirurgicale peut être envisagée.

● Fractures de l'omoplate

Elles sont souvent le fait d'un traumatisme violent. On distingue les fractures extra-articulaires intéressant le corps de l'omoplate, et les fractures articulaires : fracture du col chirurgical détachant la surface glénoïdienne, fracture de la glène et fracture de l'apophyse coracoïde (elles doivent être considérées comme des fractures articulaires car elles compromettent la biomécanique de la voûte acromioclaviculaire).

Leur diagnostic est radiologique et peut s'aider du scanner pour préciser la direction de certains traits.

■ Traitement

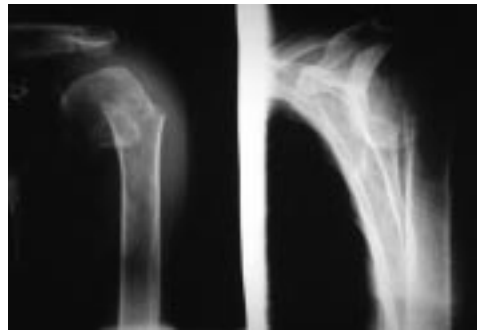
Le traitement des fractures articulaires déplacées est chirurgical, avec réduction et ostéosynthèse.

Pour les fractures extra-articulaires ou articulaires non déplacées, un traitement orthopédique par Mayo Clinic, maintenant le coude au corps pour une durée de 4 à 6 semaines, permet d'obtenir la consolidation.

● Fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus (fig 15, 16, 17)^[4]

Elles sont fréquentes chez le sujet âgé, avec une prédominance féminine. Elles surviennent le plus souvent après un traumatisme minime (ostéoporose) ou rarement, chez le sujet jeune, après un traumatisme violent (accident de la voie publique). Dans la majorité des cas, le mécanisme est indirect par chute sur le poignet ou sur le coude. Moins souvent, il est direct par chute sur le moignon de l'épaule.

Cliniquement, il existe une impotence fonctionnelle plus ou moins complète. La déformation peut être masquée par l'œdème. Elle peut être associée à une luxation antéro-interne de l'épaule. L'ecchymose brachiothoracique de Hennequin est tardive (48^e heure). La palpation recherche une ischémie distale (par compression ou spasme vasculaire), et un déficit nerveux. Le diagnostic est fait par la radiographie de l'épaule, de face et de profil.



15 Fracture déplacée du col chirurgical de l'humérus, extra-articulaire, type 2 de Neer, indication à réduction et ostéosynthèse.



16 Fracture céphalotubérositaire de l'humérus, type 3 de Neer, indication à réduction chirurgicale.



17 Fracture-luxation céphalotubérositaire de l'humérus, type 4 de Neer. Devant l'ampleur des dégâts, seule une prothèse est envisageable, sur laquelle sera réinsérée la coiffe des rotateurs.

Plusieurs classifications ont été proposées pour décrire les différents types de fracture. Les plus utilisées sont la classification de Neer et celle de Duparc.

La classification de Neer (fig 18) dénombre les fractures en fonction du nombre des fragments principaux, c'est-à-dire deux, trois ou quatre fragments :

- les fractures à deux fragments comprennent les fractures du col anatomique, les fractures du col chirurgical, les fractures du trochiter ou du trochin ;
- les fractures à trois fragments associent une fracture du col anatomique ou chirurgical à une fracture d'une tubérosité ;
- les fractures à quatre fragments associent une fracture du col à une fracture des deux tubérosités.

La deuxième classification la plus utilisée est la classification de Duparc. Celle-ci sépare les fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus en quatre grands groupes :

- les fractures parcellaires des tubérosités ;
- les fractures extra-articulaires ;
- les fractures articulaires ;
- les fractures secondaires à une luxation de l'épaule.

Parmi les fractures parcellaires, on retrouve les fractures du trochiter et les fractures du trochin.

Les fractures extra-articulaires atteignent le plus souvent le col chirurgical. Les fractures engrenées représentent 70 % de ces fractures. Leur mécanisme est le plus souvent lié à un traumatisme indirect par chute sur le coude et sur la main. Les fractures non engrenées extra-articulaires sont plus rares. Les déplacements peuvent être importants et peuvent venir embrocher le pédicule vasculonerveux axillaire en dedans, qu'il faudra toujours contrôler.

Les fractures articulaires associent en général une fracture du col anatomique de l'humérus à une fracture des tubérosités, et font donc partie des fractures à trois ou quatre fragments de Neer. Elles sont appelées fractures céphalo-tubérositaires.

Toutes les fractures précédemment décrites peuvent être associées à une luxation de l'épaule.

■ Traitement




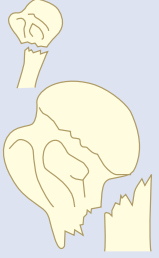
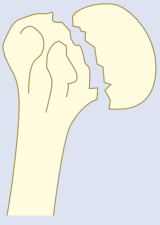
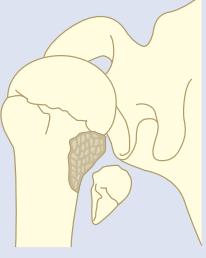
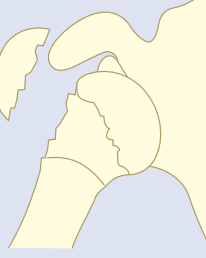

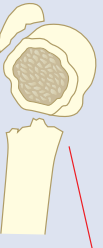
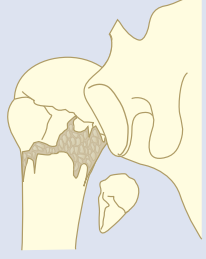
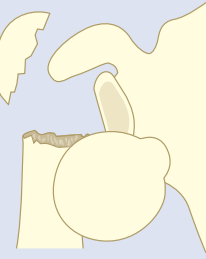

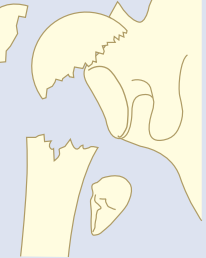
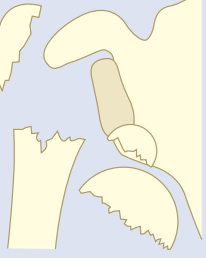
Les méthodes orthopédiques sont les plus utilisées. Les manœuvres de réduction doivent chercher à reproduire le déplacement inverse de la fracture. Dans les fractures engrenées, il s'agira d'une simple immobilisation par bandage de type Dujarier (fig 19). Dans les autres cas, il pourra être utile d'effectuer la réduction sous anesthésie générale avant de réaliser la contention. Le bandage type Dujarier est fait en maintenant le bras en abduction à 45° (à l'aide d'un coussin de coton cardé), et en rotation interne. La durée d'immobilisation est la plus courte possible, de l'ordre de 1 mois, pour diminuer les raideurs.

Les méthodes chirurgicales ont pour but d'améliorer la réduction et d'en assurer la fixation, ou au contraire d'effectuer une arthroplastie. Il s'agit soit d'une ostéosynthèse à foyer fermé à l'aide de broches centromédullaires, soit d'un enclouage centromédullaire, soit d'une plaque à sommet évasé. Enfin, dans le cas de fractures céphalotubérositaires chez le patient âgé, on peut être amené à réaliser une arthroplastie céphalique (fig 20).

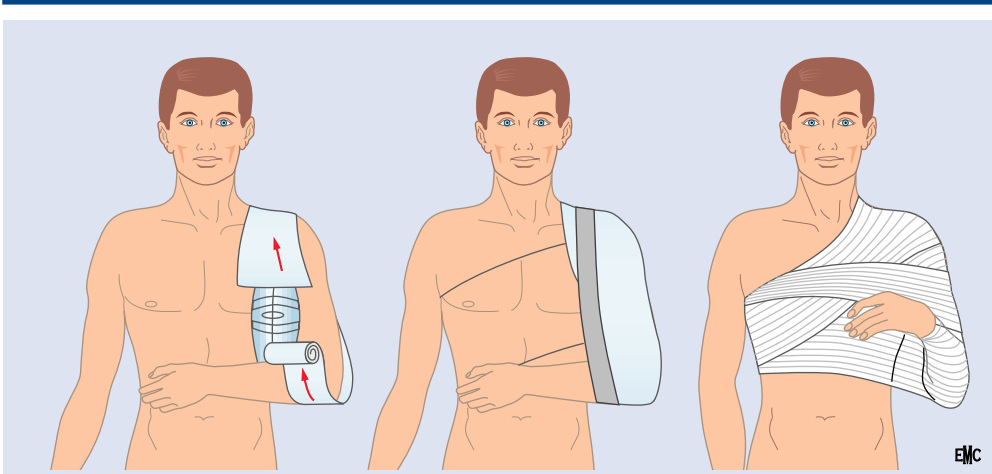
La rééducation est un élément important du traitement de la fracture. Elle doit être débutée à un stade précoce, intéressant la totalité du membre supérieur. Elle est passive, puis active aidée, en commençant par les gestes de la vie quotidienne. Elle sera prolongée plusieurs mois.

Fractures de l'enfant ou de l'adolescent (fig 21)

Elles sont particulières par leur siège, qui est habituellement extra-articulaire, et par l'association fréquente d'un décollement épiphysaire. Le déplacement entraîne en général la tête humérale en arrière de la diaphyse. Il faut savoir que la croissance peut corriger des déplacements importants en fonction de l'âge de survenue, et que les indications de réduction sanglante sont rares. Le traitement fait le plus souvent appel à des méthodes de réduction orthopédique.

Fractures avec déplacements	Fractures disloquées
<div>Deux parties</div> <div></div> <div>A B C D</div>	<div></div> <div>Antérieur Postérieur</div>
<div>Trois parties</div> <div></div> <div>E F</div>	<div></div> <div>Antérieur Postérieur</div>
<div>Quatre parties</div> <div></div> <div>G</div>	<div></div> <div>Antérieur Postérieur</div>

18 Tableau de la classification des fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus selon Neer.
A : fracture du col anatomique ; B : fracture du col chirurgical ; C : fracture du trochiter ; D : fracture du trochin ; E, F : fracture du col chirurgical et d'une tubérosité ; G : fracture du col chirurgical et des deux tubérosités.



19 Bandage de Dujarier.
Installation : le blessé est assis sur un tabouret, le torse nu. Le membre supérieur est immobilisé en flexion du coude à 90°, et l'épaule en abduction à 45° ; celle-ci étant maintenue par un coussin qui sépare le coude du thorax et qui est placé dans le creux de l'aisselle, après avoir passé un tricot de jersey. La contention est réalisée à l'aide d'un double bandage vertical passant sous le coude et sur le moignon de l'épaule homolatéral, et horizontal passant sur le bras et sous le creux axillaire controlatéral. Le bandage est renforcé à l'aide de bandes d'Elastoplaste® ou de bandes plâtrées (Dujarier plâtré).



20 Prothèse unipolaire humérale.



21 *Fracture-décollement épiphysaire type Salter 2 de l'extrémité supérieure de l'humérus chez un adolescent. Une réduction orthopédique sous anesthésie générale doit toujours être tentée, et ce n'est qu'en cas d'échec sur une lésion très instable que l'on proposera un embrochage.*

CONCLUSION

Après un traumatisme de la ceinture scapulaire, tout peut se voir. Il faut se rappeler que ce complexe articulaire comprend cinq articulations dont l'intégrité permet le déroulement harmonieux du mouvement. Le risque est de méconnaître une lésion osseuse en l'absence de déformation, ou une lésion ligamentaire en l'absence de fracture sur les radiographies. Un examen clinique précis, associé à un bilan radiographique adapté, permet de faire le diagnostic. Le traitement sera orthopédique ou chirurgical, en fonction des lésions.

Éric Castel : Chef de clinique-assistant.

Jean-Pierre Benazet : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service de chirurgie orthopédique et traumatologique, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : É Castel et JP Benazet. Fractures et traumatismes de l'épaule.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0601, 1999, 7 p

RÉFÉRENCES

[1] Bernageau J. L'imagerie de l'épaule. Cahiers d'enseignement de la SOFCOT. Paris : Expansion Scientifique Française, 1991

[2] Gerber C. L'instabilité postérieure de l'épaule. Cahiers d'enseignement de la SOFCOT. Paris : Expansion Scientifique Française, 1991

[3] Hovelius L. Luxations antérieures. Traumatismes récents de l'épaule. Cahiers d'enseignement de la SOFCOT. Paris : Expansion Scientifique Française, 1996 : vol 56

[4] Olivier H. Fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Appareil locomoteur, 14-038-A-10, 1983 : 1-12

[5] Patte D. Les luxations traumatiques des articulations acromio- et sternoclaviculaires. Cahiers d'enseignement de la SOFCOT. Paris : Expansion Scientifique Française, 1987

[6] Walch GM, Molé D. Instabilités et luxations de l'épaule (articulation glénohumérale). *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Appareil locomoteur, 14-037-A-10, 1991 : 1-14

GRANULOMATOSE DE WEGENER

D LÊ THI HUONG

La granulomatose de Wegener est une vascularite systémique associant une angéite aiguë circonférentielle artériolaire et veinulaire à un granulome nécrotique à cellules géantes.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Dans la granulomatose de Wegener, les lésions touchent préférentiellement les voies aériennes supérieures, le poumon et les reins. C'est une maladie rare : sa prévalence est de l'ordre de 2 à 3 pour 100 000 habitants, et son incidence quinquennale de 1,3 pour 100 000 habitants^[1]. Un regain d'intérêt pour cette maladie est venu de la mise en évidence d'autoanticorps spécifiques dirigés contre un constituant du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA des auteurs anglo-saxons) qui apparaissent comme un nouvel élément diagnostique et étiopathogénique^[3]. L'origine de la granulomatose de Wegener est inconnue, mais le rôle déclenchant de l'infection est vraisemblable, car virale ou bactérienne, elle précéderait une poussée dans 45 % des cas. Une prédominance saisonnière (printemps, hiver) a été notée dans certaines séries. Le portage nasal chronique de staphylocoques coagulase positifs s'accompagne d'une fréquence significativement plus élevée de rechutes. Un antibiotique, le cotrimoxazole, paraît efficace dans le traitement de certaines formes limitées et dans la prévention des rechutes. L'existence d'une prédisposition génétique reste discutée, les formes familiales étant exceptionnelles^[4].

DIAGNOSTIC

La granulomatose de Wegener peut être observée à tous les âges de la vie, mais **l'âge moyen lors du diagnostic se situe entre 40 et 50 ans**, avec une légère prédominance masculine. Le délai diagnostique moyen est de 1 an, mais il est en fait extrêmement variable, plus long dans les formes sans atteinte rénale où l'évolution est volontiers insidieuse, parfois entrecoupée de rémissions de plusieurs mois, voire de plusieurs années. Le début est généralement marqué par des symptômes nasosinusiens ou respiratoires d'allure banale, dont l'évolution récidivante, le caractère résistant aux traitements antibiotiques mais sensible à une courte corticothérapie, l'association à une fièvre, à une dégradation progressive de l'état général ou à une

atteinte viscérale doivent attirer l'attention. Ailleurs, l'évolution peut se faire sur un mode aigu, avec l'installation en quelques semaines d'une atteinte diffuse d'emblée.

Atteinte ORL

L'atteinte ORL (70 à 100 % des cas) est généralement la plus précoce. Elle consiste en une rhinite, généralement sanglante, une sinusite et/ou une otite, plus rarement un granulome des cordes vocales ou une sténose sous-glottique, plus fréquente chez les enfants.

Atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire (70 à 100 % des cas) est asymptomatique dans 10 à 30 % des cas. Les anomalies radiologiques les plus caractéristiques sont des opacités nodulaires de taille variable, multiples, non calcifiées, évoluant vers l'excavation. Des infiltrats, un syndrome interstitiel pouvant traduire une hémorragie intrapulmonaire, un épanchement pleural peu abondant, des atélectasies et des sténoses bronchiques sont possibles.

Atteinte rénale

L'atteinte rénale (46 à 90 % des cas) définit les formes « diffuses », par opposition aux formes « localisées ». Elle précède exceptionnellement les manifestations respiratoires. Dans la moitié des cas, elle est responsable d'une glomérulonéphrite rapidement progressive qui peut conduire à l'anurie en quelques semaines. La protéinurie est généralement modérée, associée à une hématurie et à une leucocyturie. L'hypertension artérielle est rare. La biopsie rénale montre une glomérulonéphrite focale avec prolifération extracapillaire, rarement une angéite nécrosante ou un granulome épithélioïde, avec, en immunofluorescence, des dépôts glomérulaires de fibrinogène.

Polyarthralgies ou **polyarthrite** s'observent dans la moitié des cas. L'**exophtalmie** et l'**épisclérite** sont les manifestations oculaires les plus typiques. Sont également possibles : conjonctivite, kératite, névrite optique ischémique, uvéite, vascularite rétinienne et dacryocystite.

L'**atteinte cutanée est variable** : purpura, papules, ulcérations, vésicules, nodules, pustules, ulcérations muqueuses, syndrome de Raynaud, gingivite hypertrophique, pyoderma gangrenosum. La biopsie d'une lésion permet facilement le diagnostic de vascularite.

L'**atteinte neurologique** se traduit par une mono- ou une multinévrite, un déficit neurologique central par vascularite ou phlébite cérébrale, rarement par une hémorragie cérébrale.

L'**atteinte cardiaque** est rare, se traduisant le plus souvent par des troubles du rythme, une péricardite, moins fréquemment par une endocardite, une myocardite, des troubles de conduction ou un infarctus myocardique.

D'autres manifestations ont été plus rarement décrites : pseudotumeurs granulomateuses de siège variable, atteinte digestive, musculaire, génito-urinaire, endocrinienne, adénopathie, splénomégalie, phlébite.

FORMES DIFFUSES

L'**hyperleucocytose neutrophile**, l'**anémie inflammatoire**, la **thrombocytose** et l'**élévation des protéines de l'inflammation** sont la règle dans les formes diffuses.

Les ANCA sont présents dans plus de 90 % des cas, plus fréquents dans les formes diffuses que les formes localisées, à un taux plus élevé en phase active qu'en phase de rémission, pendant laquelle ils peuvent néanmoins persister. Ils sont très spécifiques, responsables d'une fluorescence diffuse et finement granuleuse du cytoplasme en immunofluorescence, et sont essentiellement dirigés contre la protéinase 3 des granules azurophiles.

En pratique, devant un patient suspect de granulomatose de Wegener, il faut savoir repérer une **atteinte infraclinique ORL, pulmonaire, neurologique** ou **rénale**, en proposant un **scanner des sinus** et un **examen ORL**, un **scanner thoracique** de haute résolution en coupes fines, un **électromyogramme** et l'analyse répétée du sédiment urinaire et de la protéinurie. La présence d'ANCA à titre élevé avec une spécificité

antiprotéinase 3 est un argument de poids pour le diagnostic ; en revanche, la négativité des ANCA ne doit pas faire rejeter le diagnostic, en particulier devant une forme d'apparence « limitée » [3].

L'histologie reste un élément diagnostique puissant et souvent indispensable, car, comme souvent dans les granulatoses systémiques, le diagnostic peut se discuter avec des infections à germes intracellulaires et des syndromes lymphoprolifératifs. Cependant, la preuve histologique peut être difficile à obtenir, car les biopsies associent rarement la triade caractéristique. Les biopsies sont souvent nécessairement multiples et au mieux chirurgicales.

TRAITEMENT

Le traitement repose dans les formes diffuses sur l'association de corticoïdes (1 mg/kg/j) et d'immunosuppresseurs, dont le plus efficace est le cyclophosphamide oral (2 mg/kg/j) [2]. Sa toxicité vésicale l'a fait proposer par voie intraveineuse en bolus prescrits toutes les 3 à 4 semaines (0,5 à 1 g/m²) ; il peut être remplacé par le méthotrexate (20 mg/semaine) dans les formes ne mettant pas en jeu le pronostic vital, ou par l'azathioprine

(2 mg/kg/j). Dans les formes sévères, la corticothérapie est généralement débutée par des bolus de méthylprednisolone. En cas d'échec, on recourt aux immunoglobulines intraveineuses à fortes doses, aux échanges plasmatiques ou aux bolus hebdomadaires de cyclophosphamide. Les sténoses trachéobronchiques, volontiers résistantes au traitement médical, peuvent bénéficier d'injections locales de corticoïdes, de plastie chirurgicale ou de laser endobronchique. Le cotrimoxazole (Bactrim® Forte : 2 cp/j) a été proposé dans le traitement de formes localisées ou en relais d'un traitement d'entretien. Son efficacité a été démontrée dans la prévention des rechutes, et il présente l'intérêt de prévenir la pneumocystose, qui est plus fréquente au cours des granulatoses de Wegener qu'au cours d'autres maladies systémiques. En pratique, les indications thérapeutiques sont discutées au cas par cas et relèvent de services spécialisés [4].

CONCLUSION

Autrefois mortelle en moins de 2 ans, la granulomatose de Wegener a vu son pronostic amélioré par le traitement cytotoxique. Celui-ci est

habituellement prescrit pour une durée de 18 mois, et au moins 1 an après l'obtention d'une rémission. Il est cependant difficile de parler de guérison, car des rechutes peuvent survenir, même des années après l'obtention d'une rémission, ce qui justifie une surveillance prolongée. La morbidité résiduelle liée à la maladie est importante ; alors que la maladie est éteinte, 86 % des patients demeurent symptomatiques en raison d'une insuffisance rénale chronique, d'une hypoacousie, d'une déformation nasale, d'une sténose trachéale ou d'une baisse d'acuité visuelle [2]. Les rechutes accroissent probablement le nombre des séquelles. Actuellement, le taux de survie se situe aux environs de 85 % à 1 an et de 50 % à 10 ans. Le pronostic est essentiellement fonction de l'existence d'une insuffisance rénale initiale, de l'âge et du caractère diffus ou non de la vascularite [5]. La principale cause de décès est l'infection, rançon du traitement corticoïdes/immunosuppresseurs, surtout dans les 2 premières années de traitement. La part des pathologies cardiovasculaire et néoplasique augmente avec l'amélioration du pronostic, autorisant l'expression tardive des effets secondaires de ces traitements. Cependant, un décès sur cinq est encore lié aux conséquences de l'insuffisance rénale [4].

Du Lê Thi Huong : Praticien hospitalier, service de médecine interne (Pr Piette), groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : D Lê Thi Huong. Granulomatose de Wegener. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0340, 1998, 2 p

R É F É R E N C E S

[1] Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 87-92

[2] Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD et al . Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 488-498

[3] Kallenberg CG, Mulder AH, CohenTervaert JW. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *Am J Med* 1992 ; 93 : 675-82

[4] Lê Thi Huong D, Papo T, Wechsler B, Piette JC. Granulomatose de Wegener (3° ed). In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC eds. Maladies systémiques (3° ed). Paris : Flammarion (à paraître)

[5] Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG. Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort. *Am J Med* 1996 ; 101 : 129-134

GROSSESSE, CONTRACEPTION, MÉNOPAUSE ET DIABÈTE

C SACHON, A GRIMALDI, F TOURNANT

Les complications fœtales de la grossesse diabétique peuvent être évitées grâce à un parfait équilibre du diabète lors de la conception, tout au long de la grossesse et lors de l'accouchement. Le diabète gestationnel, ou hyperglycémie maternelle gestationnelle, apparaît à partir de la 26^e semaine d'aménorrhée. Son dépistage peut se faire par le simple dosage de la glycémie à jeun et postprandiale. Son risque essentiel est la macrosomie fœtale. La grossesse de la femme diabétique doit être programmée. Les femmes diabétiques en âge de procréer doivent donc bénéficier d'une contraception adaptée, la prise au long court de la pilule œstroprogestative étant contre-indiquée.

Le diabète n'est pas une contre-indication au traitement hormonal substitutif de la ménopause, au contraire !

GROSSESSE ET DIABÈTE

La grossesse diabétique reste une grossesse à risque dont le pronostic s'est considérablement amélioré grâce aux progrès diabétologiques et obstétricaux. Les taux de mortalité néonatale et de malformations rejoignent ceux de la population non diabétique, chez les femmes diabétiques régulièrement suivies en consultation.

● Diabète connu avant la grossesse

Progrès obstétricaux

Les échographies précoces, pratiquées vers la 11^e ou 12^e semaine permettent, de vérifier le terme, voire même de dépister certaines malformations. Une deuxième échographie, entre la 20^e et la 22^e semaine, permet le bilan morphologique. Des échocardiographies fœtales à 24 et 32 semaines permettent d'apprécier la morphologie cardiaque et l'épaisseur du septum interventriculaire. L'échographie, comme la clinique, apprécient la croissance fœtale et permettent de dépister la macrosomie ou l'hypotrophie ainsi qu'un excès de liquide amniotique. L'étude des flux fœtaux placentaire et utérin permet d'apprécier la qualité des échanges entre la mère et l'enfant. La surveillance obstétricale permet de dépister une menace d'accouchement prématuré, une éventuelle souffrance fœtale évaluée selon la diminution des mouvements actifs du fœtus. En fin de grossesse, les enregistrements du rythme cardiaque fœtal sont pratiqués très régulièrement à l'approche du terme, chaque semaine, puis chaque jour, puis deux fois par jour lorsque la patiente est hospitalisée en fin de grossesse.

Les échographies au cours de la grossesse diabétique :

- ✓ la 1^{re}, entre 11 et 12 semaines d'aménorrhée, vérifie le terme et peut dépister des malformations sévères ;
- ✓ la 2^e, entre 20 et 22 semaines d'aménorrhée, permet d'effectuer le bilan morphologique fœtal ;
- ✓ la 3^e et la 4^e, à 24 et 32 semaines d'aménorrhée, vérifient la morphologie cardiaque et l'épaisseur du septum interventriculaire.

Progrès diabétologiques

Le rôle délétère de l'hyperglycémie maternelle pour le fœtus est mieux compris depuis ces dernières décennies.

Dès la conception et lors de l'organogenèse, l'hyperglycémie peut entraîner avortement ou malformations. Lors du développement fœtal, elle stimule l'hyperinsulinisme fœtal responsable de macrosomie, d'hypoxie tissulaire, de retard de maturation pulmonaire ou encore d'hypertrophie cardiaque. Lors de l'accouchement, elle majore le risque d'hypoglycémie insulinique sévère chez le nouveau-né.

La compréhension du rôle néfaste de l'hyperglycémie maternelle avant et tout au long de la grossesse met ainsi l'accent sur la nécessité de programmer les grossesses chez les femmes diabétiques régulièrement suivies en consultation, et donc sur l'importance d'une contraception fiable.

Grossesse diabétique : risques pour l'enfant

- ✓ Malformations multipliées par trois si le diabète existe avant la grossesse.
- ✓ Macrosomie, traumatisme obstétrical.
- ✓ Hypoglycémie.
- ✓ Hypocalcémie.
- ✓ Hyperbilirubinémie.
- ✓ Polyglobulie.
- ✓ Détresse respiratoire.
- ✓ Maladie des membranes hyalines (aujourd'hui exceptionnelle)
- ✓ Cardiomyopathie avec hypertrophie septale.

Toute femme diabétique en âge de procréer doit donc être informée sur la grossesse.

La nécessité de programmer les grossesses chez les femmes diabétiques justifie la prescription d'une contraception efficace.

Prise en charge de la grossesse diabétique (tableaux I, II)

La prise en charge de la grossesse et de sa programmation par les femmes diabétiques est plus difficile chez la femme diabétique non insulino-dépendante (DNID), souvent plus âgée et sans doute

Tableau I. – Diabète connu avant la grossesse.

<p><i>Nécessité de programmation des grossesses</i></p> <p><i>Contraception efficace.</i></p> <p><i>Éducation à l’autocontrôle glycémique : six à sept tests/j.</i></p> <p><i>Optimisation de l’insulinothérapie chez les DID avec normalisation de l’hémoglobine A_{1C} avant conception.</i></p> <p><i>Arrêt des antidiabétiques oraux chez les DNID.</i></p> <p><i>Insulinothérapie avec normalisation des glycémies avant la conception si besoin est.</i></p>
<p>Objectifs glycémiques au cours de la grossesse</p> <p><i>DID : glycémies entre 0,60 et 1,60 g/L au cours du nycthémère.</i></p> <p><i>DNID : glycémies < 0,90 g/L avant les repas ; < 1,20 g/L 1 heure 30 minutes après le début du repas.</i></p>

DID : diabète insulino dépendant ; DNID : diabète non insulino dépendant.

Tableau II. – Surveillance de la femme diabétique lors d’une grossesse.

<p>Avant la grossesse</p> <p><i>Sérologies habituelles (rubéole, toxoplasmose, syphilis, VIH).</i></p> <p><i>Examen stomatologique.</i></p> <p><i>Examen ophtalmologique + bilan du diabète.</i></p> <p><i>Optimisation de l’insulinothérapie.</i></p>
<p>Pendant la grossesse</p> <p><i>Consultation tous les 15 jours en diabétologie : poids, pression artérielle, recherche d’infection urinaire et d’albuminurie à la bandelette. Fructosamine, analyse du carnet de surveillance.</i></p> <p><i>Tous les 2 mois : dosage de l’hémoglobine A_{1C} de l’uricémie ou de la créatininémie.</i></p> <p><i>Examen ophtalmologique au début de la grossesse (s’il n’a pas eu lieu avant) et vers la 26^e semaine, plus souvent s’il existe une rétinopathie.</i></p> <p><i>À partir du 2^e trimestre : supplémentation en fer et en acide folique.</i></p> <p><i>Prescription d’Aspégic® 100 mg en cas de rétinopathie diabétique ou d’hypertension artérielle de la 11^e à la 34^e semaine d’aménorrhée.</i></p>

moins bien informée. Chez cette femme, le traitement oral sera arrêté avant le début de la grossesse, avec insulinothérapie si besoin est, c’est-à-dire si le régime ne permet pas d’obtenir des glycémies normales, inférieures à 0,90 g/L avant les repas, et inférieures à 1,20 g/L après.

Chez les diabétiques insulino dépendantes (DID), une optimisation du traitement sera réalisée pendant la programmation de la grossesse avec trois, voire quatre injections d’insuline par jour, l’objectif glycémique étant d’obtenir une normalisation de l’hémoglobine A_{1C} dès cette période avec des glycémies oscillant entre 0,60 et 1,60 g/L au cours du nycthémère.

Quel que soit le type de diabète, l’autosurveillance glycémique est indispensable et doit comporter six à sept contrôles quotidiens avec adaptation thérapeutique immédiate (adaptation des doses d’insuline aux glycémies instantanées, ou adaptation de la prise alimentaire selon les résultats,

l’autosurveillance urinaire doit être effectuée chaque matin à la recherche d’une cétose de jeûne. Si elle est positive, il faudra adapter l’insulinothérapie et instituer une collation au coucher). Les femmes doivent être vues en consultation de diabétologie tous les 15 jours pour la prise de poids, de la pression artérielle en position semi-assise ou en décubitus latéral gauche, un bilan biologique avec dosage de la fructosamine (glycémie moyenne des 15 derniers jours), un examen des urines par bandelette à la recherche d’une infection ou d’une microalbuminurie.

Tous les 2 mois, on effectue la mesure de l’hémoglobine A_{1C}, de l’uricémie ou de la créatininémie. Un examen ophtalmologique est systématique en début de grossesse et vers la 26^e semaine, plus souvent s’il existe une rétinopathie. Si besoin est, un arrêt de travail prolongé est prescrit pour faciliter la prise en charge du diabète. L’hospitalisation en service de diabétologie est rare. Elle peut se pratiquer avant la grossesse pour améliorer l’équilibre glycémique grâce à une insulinothérapie optimisée, elle est nécessaire parfois au cours de la grossesse si l’objectif glycémique n’est pas atteint.

L’accouchement se déroule, aussi souvent que possible, à terme, par voie basse. L’hospitalisation en maternité pour surveillance de fin de grossesse n’est plus systématique avant la 38^e semaine, dans la mesure où il n’existe pas de problèmes obstétricaux, si le diabète est parfaitement équilibré et si la femme habite à proximité de la maternité, ce qui permet une surveillance ambulatoire.

Pendant l’accouchement, une insulinothérapie par voie intraveineuse est mise en place avec contrôle de la glycémie capillaire toutes les demi-heures. Le nouveau-né est surveillé systématiquement dès la naissance à la recherche d’hypoglycémie ou d’hypocalcémie néonatale.

Complications de la grossesse diabétique

La grossesse diabétique reste cependant une grossesse à risque (tableau III) : la toxémie gravidique avec hypertension et protéinurie est plus fréquente (multipliée par trois par rapport à la population générale), l’acidocétose diabétique chez les femmes insulino dépendantes est une complication possible du 3^e trimestre, les infections urinaires avec pyélonéphrite aiguë se sont multipliées, enfin, dans le cadre d’une insuffisance rénale, il n’existe qu’une chance sur deux de mettre au monde un enfant vivant, avec risque majeur d’aggravation de l’hypertension artérielle (HTA) et de l’insuffisance rénale au cours de la grossesse, en général réversible après l’accouchement. Quant à l’insuffisance coronarienne, elle constitue une contre-indication à la grossesse avec un risque de décès maternel d’environ 50 %.

● **Cas particuliers du diabète découvert en cours de grossesse**

Il peut s’agir d’un diabète non insulino dépendant méconnu jusqu’à la grossesse, d’un authentique diabète insulino dépendant qui se révèle au cours de la grossesse, ou encore de ce que l’on appelle de

Tableau III. – Grossesse diabétique : risques maternels.

<p><i>Prééclampsie multipliée par trois.</i></p> <p><i>Acidocétose au cours du 3^e trimestre avec risque de mort fœtale.</i></p> <p><i>Infections urinaires avec risque de pyélonéphrite.</i></p> <p><i>Insuffisance rénale : un risque sur deux de ne pas avoir un enfant vivant à terme, risque d’aggravation de l’insuffisance rénale et de l’hypertension artérielle.</i></p> <p><i>Insuffisance coronarienne : contre-indication de la grossesse</i></p>
<p>Hypertension artérielle et grossesse</p> <p><i>Elle est deux fois plus fréquente chez la femme diabétique, surtout s’il existe une microangiopathie ou une surcharge pondérale.</i></p> <p><i>Elle se définit par une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg, ou une pression diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg à deux reprises, mesurée au repos en décubitus latéral gauche ou en position assise.</i></p> <p><i>Elle est le plus souvent secondaire à une insuffisance placentaire.</i></p> <p><i>Son traitement ne doit pas réduire le débit sanguin placentaire, il est au contraire essentiel de l’améliorer.</i></p> <p><i>Le repos physique et psychique est indispensable.</i></p> <p><i>On prescrit des antihypertenseurs avec, pour objectif, une diminution progressive de la pression artérielle en évitant de descendre en dessous de 130/80 mmHg.</i></p>
<p>Médicaments utilisés</p> <p><i>Classiquement :</i></p> <p><i>- des antihypertenseurs centraux (Aldomer®, Catapressan®) ;</i></p> <p><i>- des vasodilatateurs (Népressol®, Minipress®, Alpress®).</i></p> <p><i>Plus récemment :</i></p> <p><i>- des bêtabloquants ;</i></p> <p><i>- les inhibiteur calciques.</i></p>
<p>Traitement contre-indiqué</p> <p><i>Régime désodé.</i></p> <p><i>Diurétiques.</i></p> <p><i>Inhibiteurs de l’enzyme de conversion.</i></p>

En cas de microangiopathie diabétique et/ou de modification du doppler utérin, un traitement antiplaquettaire préventif (aspirine 100 mg/j) semble justifié.
Ce traitement devra être interrompu à 34 semaines d’aménorrhée pour respecter la coagulation lors de l’accouchement.

diabète gestationnel, qui correspond à une intolérance aux hydrates de carbone, apparaissant le plus souvent entre la 26 et la 28^e semaine de grossesse.

Dans le diabète gestationnel pur, il n’existe pas d’augmentation du risque de malformations néonatales, en revanche ce risque augmente s’il s’agit d’un diabète méconnu avant la grossesse.

Risques du diabète gestationnel

Le diabète gestationnel vrai correspond à environ 3 % des grossesses. Il s’agit d’une résistance à l’insuline liée à la sécrétion de l’hormone lactogène et de l’hormone de croissance placentaires, qui entraînent une dégradation de la tolérance glucidique.

Diabète gestationnel vrai : définition
✓ **Trois pour cent des grossesses.**
✓ **Intolérance aux hydrates de carbone apparaissant vers la 26-28^e semaine d’aménorrhée.**

Le risque de ce diabète gestationnel est la macrosomie fœtale, qui correspond à un poids de naissance supérieur au 90^e percentile pour le terme. Le risque de cette macrosomie est celui d’un traumatisme obstétrical avec dystocie des épaules, fracture de la clavicule, étirement ou paralysie du plexus brachial. Pour éviter ces risques, la césarienne est souvent proposée sur les données échographiques, cliniques ou de pelvimétrie. Les autres risques encourus par le nouveau-né sont ceux liés à l’hyperinsulinisme fœtal, c’est-à-dire l’hypoglycémie, l’hypocalcémie, la polyglobulie, l’hyperbilirubinémie et l’hypertrophie cardiaque, comme pour les autres grossesses diabétiques.

Comment dépister un diabète gestationnel ?

Si la prise en charge du diabète gestationnel est bien codifiée, il n’en est pas de même pour son dépistage. L’étalon or proposé pour le diagnostic de diabète gestationnel reste, dans la plupart des centres, l’hyperglycémie provoquée par voie orale. Selon les travaux de O Sullivan, en 1964, le diabète gestationnel se définit par deux valeurs glycémiques au-dessus de la normale lors d’une hyperglycémie provoquée par voie orale sur 3 heures après absorption de 100 g de glucose : glycémie égale à 1,05 g/L à jeun, 1,90 g/L à la 1^{re} heure, 1,65 g/L à la 2^e heure, et 1,45 g/L à la 3^e heure. Toutefois, le travail initial de O Sullivan avait pour fonction de définir le risque maternel de diabète dans les 10 années suivant la grossesse (25 % des femmes présentant un diabète gestationnel deviennent diabétiques, 25 % d’entre elles gardent une intolérance aux hydrates de carbone). Ce n’est que secondairement que ces valeurs ont été validées pour le risque fœtal. Chaque auteur a adapté à sa façon les résultats de O Sullivan. Il existe aujourd’hui plusieurs versions de « O Sullivan corrigé ».

Facteurs de risque de diabète gestationnel :
✓ **âge > 35 ans ;**
✓ **obésité (BMI > 25) ;**
✓ **prise de poids excessive ;**
✓ **antécédent familial de diabète non insulino dépendant ;**
✓ **antécédent de diabète gestationnel ou de trouble de la glycorégulation sous pilule œtrophogestative ;**
✓ **antécédents obstétricaux : macrosomie, hydramnios, mort fœtale in utero ;**
✓ **hypertension artérielle ;**
✓ **prééclampsie ;**
✓ **problèmes obstétricaux de la grossesse en cours.**

L’hyperglycémie provoquée par voie orale n’étant pas réalisable sur le plan économique en pratique de masse, le test de O Sullivan a été proposé. Il consiste à mesurer la glycémie 1 heure après l’absorption de 50 g de glucose chez les femmes présentant des facteurs de risque de diabète gestationnel.

L’interprétation de ce test de O Sullivan est variable selon les auteurs, et justifie le recours à une hyperglycémie provoquée par voie orale sur 3 heures selon que la valeur glycémique se situe de 1,30 à 1,50 g/L... Si le diagnostic de diabète gestationnel ne fait pas l’objet d’un consensus international, sa prise en charge est à peu près uniforme. C’est pourquoi il serait logique de définir le diabète gestationnel par les valeurs glycémiques justifiant une intervention thérapeutique, soit des valeurs glycémiques préprandiales, supérieures ou égales à 0,90 g/L, soit des glycémies 1 heure 30 minutes après le repas, supérieures ou égales à 1,20 g/L.

Propositions pour le dépistage du diabète gestationnel chez les femmes présentant des facteurs de risque :
✓ **glycémie à jeun ;**
✓ **glycémie 1 heure 30 minutes après le début du petit déjeuner apportant 50 g de glucides ;**
✓ **diagnostic de diabète gestationnel si la glycémie à jeun est ≥ 0,90 g/L ou si la glycémie postprandiale est ≥ 1,20 g/L.**

Exemples de petit déjeuner apportant 50 g de glucides :
✓ **un café noir ou thé sans sucre + deux croissants ;**
✓ **un café noir ou thé + deux sucres + 80 g de pain ou six biscottes + beurre.**

Traitement du diabète gestationnel

Un régime diététique de 1 500 à 2 000 calories/j selon l’enquête alimentaire avec un apport de 150 à 200 g de glucides fractionnés en trois repas et trois collations.

L’éducation à l’autosurveillance glycémique six fois par jour, c’est-à-dire avant et une 1 heure 30 minutes après le début de chaque repas, soit à l’aide de bandelettes visuelles, soit grâce à un lecteur de glycémie.

Une éducation à l’autosurveillance urinaire chaque matin au réveil pour vérifier l’absence de cétose de jeûne consécutive à un régime trop restrictif.

L’insulinothérapie est proposée si, malgré le régime, les glycémies préprandiales atteignent ou dépassent 1 g/L, et/ou si les glycémies 1 heure 30 minutes après le début des repas atteignent ou dépassent 1,40 g/L. Toutefois, s’il existe des facteurs de risque maternels (tableaux IV, V), l’insulinothérapie sera proposée plus précocement, c’est-à-dire si les glycémies préprandiales sont supérieures ou égales à 0,90 g/L, et si les glycémies postprandiales

Tableau IV. – Indications du dépistage du diabète gestationnel.

- Chez les femmes présentant des facteurs de risque :
 - dès la 1^{re} consultation.
 - à 26 semaines d’aménorrhée ;
 - à 32 semaines d’aménorrhée si le dépistage était négatif à 26 semaines ;
- À 28 semaines d’aménorrhée et non répété si le dépistage était négatif chez toutes les femmes sans facteurs de risque âgées de plus de 25 ans.

Tableau V. – Traitement du diabète gestationnel selon les résultats glycémiques et l’existence de facteurs de risque maternels.

Régime diabétique personnalisé de 1 500 à 2 000 calories/j et autocontrôle glycémique avant et 1 heure 30 minutes après chaque repas si :

- la glycémie à jeun est ≥ 0,90 g/L ;
- et/ou la glycémie postprandiale est ≥ 1,20 g/L.

Insulinothérapie

- En l’absence de facteurs de risque maternels si, malgré le régime :
 - la glycémie à jeun est ≥1 g/L ;
 - et/ou la glycémie postprandiale est ≥ 1,40 g/L.
- En présence de facteurs de risque maternels si, malgré le régime :
 - la glycémie à jeun est ≥ 0,90 g/L ;
 - et/ou la glycémie postprandiale est ≥ 1,20 g/L.

sont supérieures ou égales à 1,20 g/L. Le plus souvent, l’insulinothérapie comprendra trois injections par jour, soit une injection d’insuline rapide le matin, le midi et le soir avant les repas, soit une injection d’insuline biphasique matin et soir avec, si besoin est, une insuline rapide le midi.

CONTRACEPTION, MÉNopause ET DIABÈTE

● **Contraception**

Toute femme diabétique en âge de procréer doit être informée sur la nécessaire programmation des grossesses. Elle doit donc bénéficier d’une contraception efficace et adaptée, sachant que :

- l’éthinyl-œstradiol, même à faible dose, favorise les thromboses vasculaires ;
- les progestatifs dérivés des norstéroïdes à forte activité antigonadotrope androgénique dégradent la tolérance glucidique et abaissent le HDL-cholestérol (*high density lipoproteins*), et sont donc contre-indiqués chez les diabétiques.

Il existe plusieurs techniques.

■ Les pilules progestatives microdosées, en l’absence de contre-indication gynécologique (mastopathie bénigne, dysovulation), qui nécessitent une prise quotidienne à heure fixe sans oubli. Elles

sont un peu moins efficaces que les pilules œtroprogestatives et moins bien tolérées (spotting, parfois aménorrhée, mastodynie).

■ Les progestatifs « normodosés ». Les progestatifs non androgéniques sont bien tolérés sur le plan métabolique et gynécologique.

■ Le stérilet chez la multipare, en l’absence d’antécédent infectieux annexiel utérin.

■ Les moyens locaux dont l’efficacité dépend toutefois de la discipline d’utilisation.

La pilule œstroprogestative est contre-indiquée en raison de ses risques vasculaires.

Elle reste possible chez la diabétique insulinodépendante jeune ayant un diabète récent bien équilibré, pour une courte durée (avant grossesse).

On utilise de préférence les œtroprogestatifs les moins dosés en éthinyl-œstradiol (30 µg ou moins), associés à un progestatif faiblement androgénique.

● **Ménopause**

Le diabète n’est pas une contre-indication au traitement substitutif de la ménopause, au contraire, dans la mesure où le risque d’ostéoporose et d’athéromatose est accru chez la femme diabétique.

On utilise des œtrogènes par voie percutanée (Estrogel®, Estraderm®) qui n’ont pas d’incidences métaboliques, auxquels on associe un progestatif à l’exclusion des progestatifs norstéroïdes dérivés de la testostérone.

Claude Sachon : Attaché des Hôpitaux.
André Grimaldi : Professeur des Universités, praticien hospitalier.
Flavie Tournant : Chef de clinique-assistant.
Service de diabétologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l’Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Sachon, A Grimaldi et F Tournant. Grossesse, contraception, ménopause et diabète. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-0870, 1998, 4 p

R É F É R E N C E S	
[1] Diabetes and pregnancy. Diabet Rev 1996 : vol 4	[4] Reece A, Coustan D. Diabetes mellitus in pregnancy. New York : Churchill Livingstone, 1995
[2] Dornhorst A, Hadden D. Diabetes and pregnancy: an international approach to diagnosis and management. New York : John Wiley, 1996	[5] Tchobroutsky C, Tchobroutsky G, Slama G, Assan R, Freychet P. Diabètes et grossesse. In : Traité de diabétologie. Paris : Pradel, 1990 : 783-798
[3] Grimaldi A, Sachon C, Bosquet F. Les diabètes : comprendre pour traiter. Paris : Éditions médicales internationales, 1995 : 428-443	

HÉMOCHROMATOSE : MANIFESTATIONS CLINIQUES, ENQUÊTE GÉNÉTIQUE ET TRAITEMENT

5-0400

R MOIRAND, P BRISSOT, Y DEUGNIER

QUAND L'ÉVOQUER ?

● **Histoire naturelle : une expression tardive**

L'évolution de l'hémochromatose peut être décrite en trois phases. La première est totalement latente sur le plan clinique et biologique. Puis apparaissent des anomalies biologiques (augmentation du fer sérique et surtout du coefficient de saturation de la transferrine, d'abord isolée, puis associée à l'augmentation de la ferritine sérique), sans aucune symptomatologie clinique : cette deuxième phase est très prolongée, s'étendant le plus souvent de la deuxième à la quatrième décennie de la vie. La troisième phase, cliniquement symptomatique, est donc tardive, l'âge moyen du diagnostic se situant autour de 50 ans, et les premiers symptômes (asthénie, douleurs articulaires) sont peu spécifiques et souvent longtemps méconnus.

L'hémochromatose est responsable d'une diminution significative de la survie, mais uniquement chez les patients présentant une cirrhose au moment du diagnostic. En revanche, les patients diagnostiqués au stade précirrhotique et traités par saignées ont une espérance de vie identique à celle de la population générale. Le pronostic fonctionnel est dominé par les arthropathies et l'impuissance, peu sensibles au traitement déplétif.

Il est donc fondamental de faire un diagnostic précoce de l'hémochromatose, qui permet de détecter des formes peu exprimées, correspondant à des surcharges en fer modérées, sans lésions tissulaires irréversibles.

● **Principales circonstances de découverte**

Il faut donc savoir évoquer l'hémochromatose, aussi bien chez la femme que chez l'homme, devant une asthénie isolée, une arthropathie ou une ostéoporose inexpliquée, mais aussi une élévation modérée des transaminases. Il faut également souligner l'importance du dépistage familial, et savoir que le dépistage systématique fait l'objet de débats quant à sa faisabilité. Il est regrettable que le diagnostic soit encore parfois porté devant une forme majeure au pronostic déjà engagé.

● **Principales manifestations cliniques**

La classique triade - cirrhose bronzée avec diabète - est donc devenue rare, au profit des formes frustes, paucisymptomatiques, voire asymptomatiques. De plus, l'hémochromatose est une maladie d'expression très variable dans l'intensité de la surcharge en fer, mais aussi dans les lésions tissulaires secondaires à la surcharge en fer.

L'**asthénie** est fréquente, physique et psychique, réalisant un tableau d'altération de l'état général, sans anorexie ni amaigrissement.

Les **signes cutanés et unguéaux** sont dominés par la mélanodermie, hyperpigmentation typiquement grisâtre, parfois brune, bien différente du hâle solaire.

Tableaux typiques

✓ *Un sujet jeune, des deux sexes, totalement asymptomatique, avec une saturation supérieure à 60 % et une ferritine modérément augmentée : c'est une hémochromatose.*

✓ *Un homme de la cinquantaine, non buveur excessif, en surpoids modéré, avec une hyperferritinémie inférieure à 1 000 µg/L et un bilan hépatique normal : c'est une hépatosidérose dysmétabolique.*

✓ *Un homme de 40 ans, alcoolique chronique, présentant une mélanodermie intense, une cirrhose décompensée avec ascite, un diabète, une saturation et une ferritinémie élevée : c'est bien plus souvent une cirrhose éthylique qu'une hémochromatose.*

Elle prédomine au niveau des zones d'exposition solaire, des organes génitaux et des cicatrices. La pigmentation mélanique n'existe pas chez les patients roux. Les autres signes possibles sont l'ichtyose, un aspect plat, voire incurvé des ongles (koïlonychie), et une diminution globale de la pilosité.

L'**hépatomégalie**, inconstante, peut être considérable, principalement au niveau du lobe gauche, ferme à la palpation, avec parfois un bord inférieur tranchant, évoquant fortement la cirrhose. Elle est rarement associée à des symptômes cliniques de dysfonctionnement telle une hypertension portale ou une insuffisance hépatocellulaire. La biologie fonctionnelle hépatique est le plus souvent normale, à l'exception d'une discrète augmentation des transaminases, prédominant sur les alanines aminotransférase (ALAT), en règle inférieure à trois fois la limite supérieure de la normale. La complication majeure de la maladie hépatique est le développement d'un carcinome hépatocellulaire. Dès lors où existe une fibrose hépatique et, a priori, une cirrhose, le risque de carcinome hépatocellulaire apparaît même chez le sujet correctement traité.

L'**arthropathie** est une manifestation commune de l'hémochromatose génétique, parfois révélatrice et souvent cause d'erreur diagnostique initiale. Cliniquement, l'atteinte la plus caractéristique est une arthrite chronique touchant les deuxième et troisième métacarpophalangiennes dont la traduction clinique est une « poignée de main douloureuse ». Les articulations radiocubitale inférieure, métacarpophalangienne du pouce, interphalangiennes proximales peuvent être affectées, aussi bien que les genoux, les poignets ou les hanches. Les patients peuvent également présenter des crises

aiguës de pseudogoutte, en rapport avec une arthropathie au pyrophosphate. Radiologiquement, les signes les plus fréquents sont l'arthropathie sous-chondrale (pincement articulaire, sclérose et formation de kystes sous-chondraux), et la condrocalcinose, notamment au niveau des genoux. La déminéralisation osseuse par ostéoporose est fréquente, évocatrice chez l'homme.

Le **diabète** est une complication classique, parfois révélatrice, de l'hémochromatose évoluée. Il est d'abord sensible au traitement oral, puis nécessite le recours à l'insuline. Les complications dégénératives sont observées avec la même fréquence que dans le diabète ordinaire.

Les **autres désordres endocriniens** sont dominés par l'hypogonadisme par insuffisance gonadotrope, apanage des formes évoluées. Chez la femme, il s'agit classiquement d'une ménopause précoce et chez l'homme d'une diminution de la libido, d'une impuissance sexuelle et d'une atrophie testiculaire associées à une diminution de la testostérone sérique.

L'**atteinte cardiaque** est rare. Les anomalies électrocardiographiques sont, par ordre décroissant de fréquence, un aplatissement et une inversion de l'onde T, un bas voltage et des troubles du rythme (tachyrythmie auriculaire et, de façon moins fréquente, extrasystolie et tachycardie ventriculaires). Elles s'inscrivent dans le cadre d'une cardiomyopathie plus souvent de type dilaté que restrictif. L'insuffisance cardiaque congestive est rare mais peut être fatale, parfois précipitée par une prise importante de vitamine C.

● **Facteurs associés**

La consommation excessive d'alcool aggrave l'expression phénotypique, non pas en termes d'intensité de surcharge, mais en termes d'anomalies biologiques (majoration de l'hyperferritinémie, des anomalies hépatiques) et de lésions viscérales (augmentation du risque de cirrhose).

Il était classique de dire que le sexe féminin protégeait de la maladie. En fait, si en moyenne les femmes sont en effet deux fois moins surchargées que les hommes, en revanche certaines femmes présentent des surcharges massives, aussi importantes que celles des hommes les plus surchargés, avec des lésions viscérales graves, et ce même avant la ménopause. Les symptômes les plus fréquents chez les femmes sont l'asthénie et les atteintes articulaires, et chez les hommes l'atteinte hépatique et le diabète.

DIAGNOSTIC

● **Diagnostic positif**

Il a été bouleversé par les apports de la génétique moléculaire. Une fois suspecté cliniquement, le diagnostic va être étayé dans un premier temps par le dosage du coefficient de saturation de la transferrine

(qui nécessite la détermination du fer sérique), et dans une moindre mesure de la ferritine sérique, puis confirmé par la mise en évidence de la mutation C282Y à l'état homozygote.

La saturation de la transferrine est le test phénotypique le plus sensible. Toujours augmentée (supérieure à 45 %) lorsqu'une surcharge est présente, même minime, elle ne permet pas de quantifier l'importance de la surcharge car elle atteint rapidement son maximum. Elle est légèrement plus élevée chez l'homme que chez la femme, et présente d'importantes variations circadiennes (maximale le matin et minimale l'après-midi) ainsi que d'un jour à l'autre (± 30 %, voire plus). Elle s'accompagne en règle d'une augmentation du fer sérique, dont le taux sérique normal est de l'ordre de 20 µmol/L.

La ferritine sérique est proportionnelle au stock martial de l'organisme, et permet donc une quantification assez précise de l'importance de la surcharge. Ses fluctuations sont moins importantes que celles du fer sérique ; la normale est généralement inférieure à 150 µg/L chez la femme et 300 µg/L chez l'homme. La ferritine manque de sensibilité, en sorte qu'une ferritinémie normale ne doit pas faire écarter la possibilité d'une surcharge en fer notable.

La recherche de la mutation C282Y du gène *HFE* est maintenant disponible dans les laboratoires de génétique moléculaire agréés pour le diagnostic génétique, mais n'est pas inscrite à la nomenclature. Sa prescription doit suivre les règles de tout test génétique, réalisation d'un conseil génétique et consentement écrit du patient. La présence à l'état homozygote de la mutation, associée à un tableau phénotypique compatible, c'est-à-dire augmentation du coefficient de saturation, associée ou non à l'augmentation de la ferritine sérique et à des manifestations cliniques évocatrices, permet de poser le diagnostic d'hémochromatose. Il convient alors de faire le bilan du retentissement viscéral, de mettre en route le traitement, ainsi que l'enquête familiale.

Le bilan du retentissement dépend des signes cliniques, de l'importance de la surcharge appréciée sur des paramètres biologiques simples et de l'existence de facteurs associés éventuels (consommation excessive d'alcool, surpoids). Nous demandons systématiquement un bilan fonctionnel hépatique (aspartate aminotransférase [ASAT], ALAT, gamma-glutamyl transférase [GGT], taux de prothrombine [TP], électrophorèse des protéines). La biopsie hépatique n'est utile que pour apprécier l'existence d'une cirrhose. Les patients ne présentant pas d'hépatomégalie, dont la ferritine sérique est inférieure à 1 000 µg/L et dont les ASAT sont inférieures à la limite supérieure de la normale ne présentant jamais de fibrose grave dans notre expérience, nous la réservons, ainsi que l'échographie abdominale, aux patients ne répondant pas à ces critères. Nous demandons des radiographies des principales articulations (mains, poignets, bassin et genoux), une glycémie à jeun et postprandiale et, uniquement en cas de manifestations cliniques ou de forte surcharge, un bilan endocrinien (testostéronémie, follicle stimulating hormone [FSH], luteinizing hormone [LH]) ou cardiovasculaire (électrocardiogramme, échocardiographie).

● **Diagnostic différentiel**

Diagnostic d'une augmentation du fer sérique ou du coefficient de saturation

Les principales causes sont répertoriées dans le tableau I. En pratique, il faut se méfier des prélèvements hémolysés et garder à l'esprit la grande

Tableau I. – Diagnostic d'une élévation du fer sérique et du coefficient de saturation de la transferrine.

Fer sérique et coefficient de saturation
Surcharges en fer Consommation excessive d'alcool en cours Toute lyse cellulaire - hépatites aiguës ou chroniques - hémolyse - rhabdomyolyse - infarctus du myocarde Traitement martial
Fer sérique seul
Contraceptifs oraux fortement dosés
Coefficient de saturation seul
Insuffisance hépatocellulaire (par effondrement de la transferrine)

variabilité intrasujet, en particulier au cours du nycthémère, ce qui conduit à préconiser un prélèvement au laboratoire le matin à jeun, et un contrôle en cas d'élévation. Fer sérique et coefficient de saturation sont souvent élevés en cas de consommation excessive d'alcool, mais se normalisent après 1 semaine de sevrage. Les œstroprogestatifs fortement dosés pouvaient être responsables d'augmentation du fer sérique par augmentation de la transferrine, donc sans augmentation de la saturation, mais les composés actuels ne doivent plus être incriminés.

Diagnostic d'une hyperferritinémie

Les principales causes sont répertoriées dans le tableau II. La consommation excessive d'alcool, les hépatopathies et les syndromes inflammatoires sont les causes les plus fréquentes d'hyperferritinémie avec les surcharges en fer. Après sevrage, la ferritine retrouve son taux de base en 1 mois.

● **Étiologies des surcharges en fer non hémochromatosiques**

Elles sont répertoriées dans le tableau III. En pratique, la situation la plus fréquente est celle de l'hépatosidérose dysmétabolique, qui associe chez un homme d'âge mûr une surcharge en fer légère ou

Tableau II. – Diagnostic d'une augmentation de la ferritine sérique.

Avec saturation augmentée
Surcharges en fer Consommation excessive d'alcool Toute lyse cellulaire - hépatites aiguës ou chroniques - hémolyse - rhabdomyolyse - infarctus du myocarde
Avec saturation normale ou diminuée
Surcharges en fer Consommation excessive d'alcool Tumeurs malignes - pancréas - poumon - foie - sein - lymphomes Syndrome inflammatoire Divers - maladie de Still - maladie de Gaucher - syndrome d'activation macrophagique - hyperthyroïdie - histoplasmose au cours du sida Syndrome hyperferritinémie-cataracte ⁽¹⁾

⁽¹⁾ mutation du gène de la ferritine, associant hyperferritinémie sans surcharge en fer et cataracte précoce.

modérée, asymptomatique, s'exprimant par une hyperferritinémie à saturation fluctuante, parfois normale, et des éléments du syndrome polymétabolique (surpoids de répartition androïde, hyperlipémie prédominant sur les triglycérides, anomalies de métabolisme des glucides, hypertension artérielle).

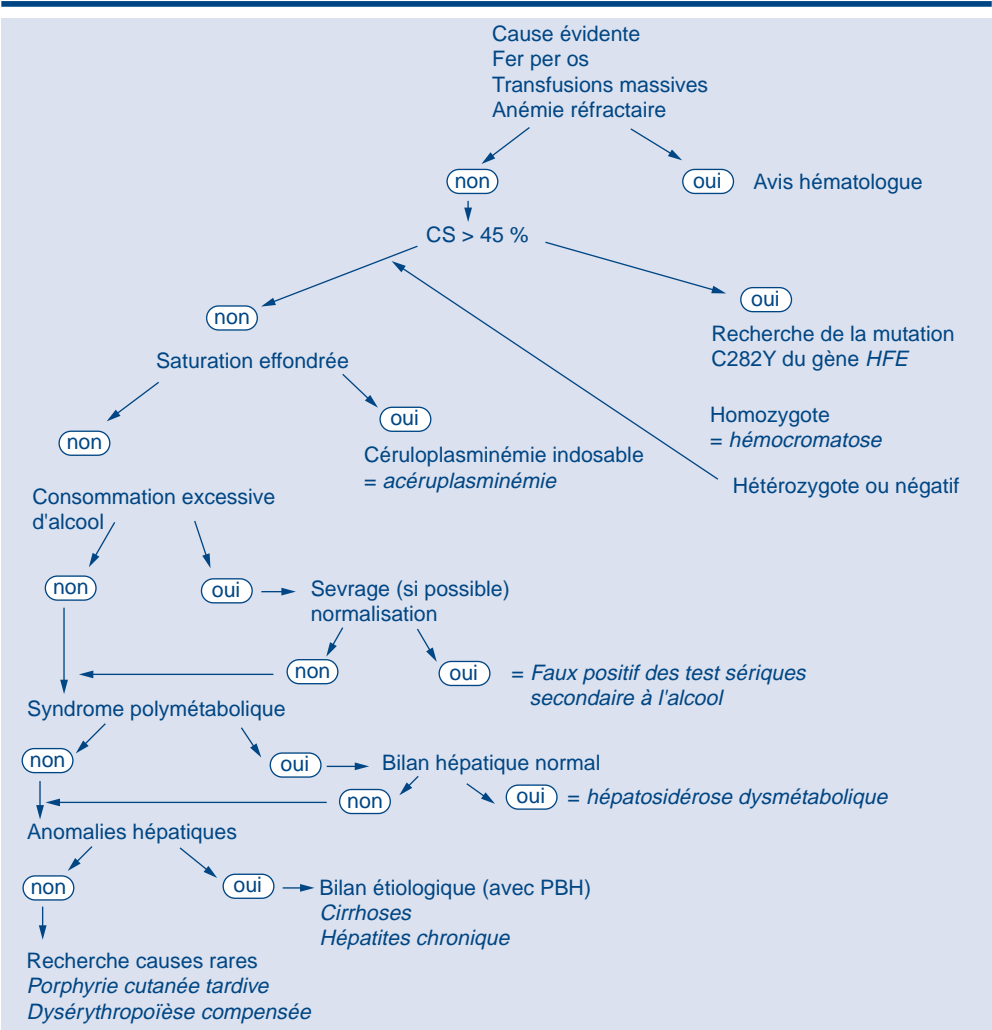
Toute hépatopathie, en particulier au stade de cirrhose, peut se compliquer d'une augmentation du fer intrahépatique, parfois importante.

La consommation excessive d'alcool peut entraîner des faux positifs de la saturation et de la ferritine ; elle est parfois associée avec une surcharge en fer hépatique, toujours modérée. La cirrhose alcoolique, lorsqu'elle est associée à un diabète et à une mélanodermie - secondaire à l'exposition solaire ou à l'ictère chronique - et à une élévation de la saturation et de la ferritine, voire à une surcharge en fer

Tableau III. – Principales étiologies des surcharges en fer.

Génétiques	Hémochromatose par homozygotie pour la mutation C282Y du gène <i>HFE</i> Surcharge en fer africaine Acéru Plasminémie par mutation homozygote du gène de la céruloplasmine (saturation basse) Hémochromatose non homozygote C282Y ⁽¹⁾ Hémochromatose juvénile ⁽²⁾
Acquises	Apport excessif de fer Syndrome polymétabolique Maladies chroniques du foie - consommation excessive d'alcool - cirrhose - hépatite chronique virale C Porphyrurie cutanée tardive Maladies hématologiques - transfusions massives - dysérythropoïèses - anémies hémolytiques

⁽¹⁾ tableau de surcharge en fer évoquant une hémochromatose, sans mutation C282Y et sans aucune des étiologies suivantes - exceptionnel dans notre expérience.
⁽²⁾ tableau de surcharge en fer majeure, avec cardiomyopathie au premier plan, chez un sujet de moins de 30 ans, sans mutation C282Y et sans aucune des étiologies suivantes. Serait autosomique récessive, liée au chromosome 1 (un).



1 Suspicion clinique ou biologique de surcharge en fer.
Clinique : phénotype hémochromatose, syndrome polymétabolique, consommation excessive d'alcool ?
Biologie : saturation, ferrine, aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), gamma-glutamyl transférase (GGT), numération formule sanguine (NFS), vitesse de sédimentation (VS).
CS : coefficient de saturation de la transferrine ; PBH : ponction-biopsie hépatique.

hépatique notable, peut constituer un tableau phénotypique très évocateur d'hémochromatose.

L'acéruplasminémie est une maladie autosomique récessive rare, par mutation dans le gène de la céruloplasminine. Son phénotype est évocateur de par l'association de manifestations neurologiques (démence, syndrome extrapyramidal), d'un diabète et, biologiquement, d'un fer sérique et d'une saturation effondrés. Le diagnostic repose sur le dosage de la céruloplasminémie qui est indosable.

● **Conduite diagnostique** (fig 1)

La discussion diagnostique se pose le plus souvent chez un patient présentant des anomalies cliniques et surtout biologiques évocatrices de surcharge en fer. L'étape initiale consiste à rechercher des arguments phénotypiques en faveur de l'hémochromatose et à éliminer par la clinique et des examens biologiques simples (numération de formule sanguine [NFS], transaminases, GGT, vitesse de sédimentation [VS]) les causes de faux positifs de la saturation et de la ferritine, ainsi que les causes évidentes de surcharge en fer. En cas de saturation augmentée, la recherche de la mutation C282Y du gène *HFE* permet le diagnostic d'hémochromatose. En cas de saturation normale ou en l'absence d'homozygote C282Y, se pose la question de la confirmation de l'existence de la surcharge en fer, qui repose sur la biopsie hépatique ou sur l'imagerie par résonance magnétique

(IRM) quantitative, quand elle est disponible. En pratique, lorsque le tableau d'hépatosidérose dysmétabolique est typique et que le bilan hépatique est normal, nous ne demandons pas d'histologie. Il en est de même en cas de consommation excessive

d'alcool. Dans les autres cas, la ponction-biopsie hépatique (PBH) est souvent nécessaire afin d'affirmer la surcharge en fer et d'apprécier l'état hépatique.

ENQUÊTE GÉNÉTIQUE

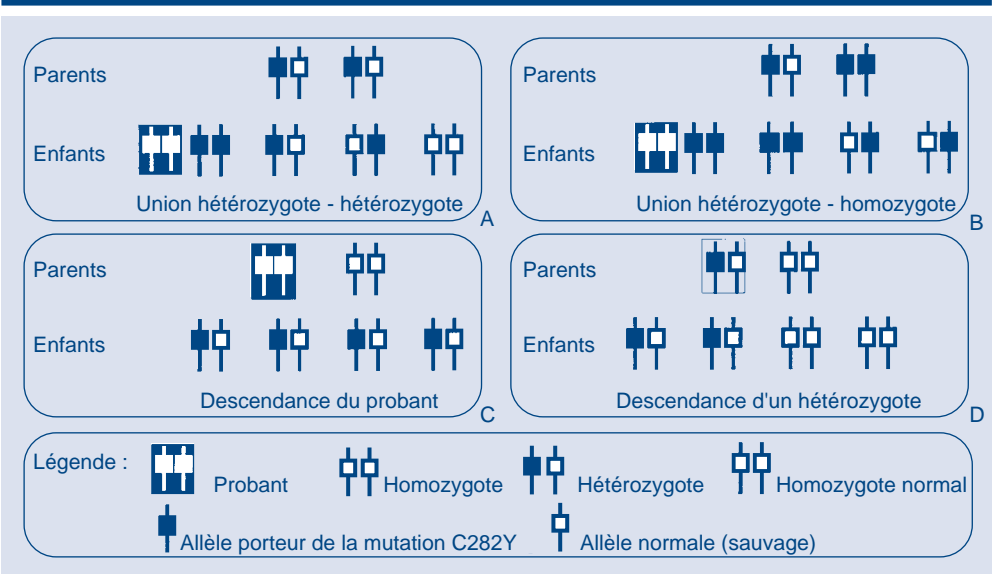
La recherche d'autres patients atteints dans la famille d'un probant est importante puisqu'elle permet le plus souvent de retrouver des patients asymptomatiques, qui bénéficieront au mieux d'un traitement déplétif précoce.

● **Bases génétiques**

L'hémochromatose est une maladie autosomique récessive, retrouvée uniquement dans la race blanche. Le gène *HFE* est situé sur le bras court du chromosome 6. Comme tout gène, il est présent en deux exemplaires, l'un venant du père, l'autre de la mère. Seule la présence de la mutation C282Y sur les deux exemplaires (état homozygote) est associée à la maladie avec toutes ses conséquences. Cependant, certains homozygotes, en nombre encore inconnu, n'expriment aucune anomalie, même biologique. Les patients simplement hétérozygotes, possédant un exemplaire muté et un exemplaire normal, ne présentent pas plus d'anomalies biologiques que les patients sans mutation, et en tous cas, n'évoluent jamais vers une maladie symptomatique en dehors de facteurs associés. En Bretagne, la fréquence de l'homozygote C282Y est de 0,43 % ; celle de l'hétérozygote de 11,9 %.

La transmission dans une famille se fait selon deux modèles. Dans le cas le plus fréquent, le patient probant (premier cas de la famille) est issu de l'union de deux hétérozygotes (fig 2). Ses frères et sœurs ont une chance sur quatre d'être également homozygotes, une chance sur deux d'être hétérozygotes, et une chance sur quatre d'être homozygotes normaux. Sinon, le probant peut être issu de l'union d'un hétérozygote avec un homozygote, auquel cas ses frères et sœurs ont une chance sur deux d'être homozygotes et une chance sur deux d'être hétérozygotes (fig 2).

La transmission aux enfants du probant la plus fréquente est illustrée par la figure 2C : le conjoint du probant est homozygote normal et tous les enfants



2 Différentes possibilités de transmission familiale de l'hémochromatose.

sont hétérozygotes. Il est possible que le conjoint soit hétérozygote, auquel cas on se retrouve dans la situation illustrée par la figure 2B.

La descendance d'un patient hétérozygote, dépisté lors d'une enquête familiale par exemple, est illustrée par la figure 2D, lorsque son conjoint est homozygote normal, cas le plus fréquent : les enfants ont une chance sur deux d'être hétérozygotes et une chance sur deux d'être homozygotes normaux. Si le conjoint est hétérozygote, on est renvoyé à la situation de la figure 2B.

● Réalisation pratique

Un certain nombre de conditions sont légalement nécessaires : le probant doit être informé, lors d'une consultation de conseil génétique, de l'intérêt que présente le dépistage pour sa famille. C'est lui qui doit en prévenir les membres. Un dépistage sans son intervention n'est donc pas possible.

Le dépistage repose sur l'examen clinique, le dosage du coefficient de saturation, et la recherche de la mutation C282Y. L'ensemble de ces tests doit être réalisé dans la fratrie du probant. Chez les parents, souvent d'âge avancé, nous proposons de ne faire qu'un dépistage phénotypique, et de réserver la recherche génétique aux parents présentant des anomalies. Pour les enfants, il est possible soit de leur proposer directement une recherche génétique, soit de tester le conjoint du patient, et de n'explorer les enfants que si le conjoint est hétérozygote.

Les homozygotes exprimant des anomalies biologiques doivent faire l'objet d'un bilan et d'un traitement, ceux ayant une biologie normale seront surveillés annuellement. Le dépistage familial doit être étendu aux enfants des homozygotes et des hétérozygotes.

TRAITEMENT

Il comporte le traitement symptomatique des lésions viscérales et le traitement déplétif proprement dit.

● Mesures diététiques

Le régime pauvre en fer n'est pas indiqué. Un régime pauvre en boissons alcoolisées est recommandé, en particulier tant que la désaturation n'est pas obtenue.

● Saignées

Technique

Les saignées peuvent être réalisées au domicile du patient par une infirmière, au cabinet médical, en milieu hospitalier ou en centre de transfusion sanguine. Le matériel nécessaire comprend une tubulure à saignée (associant l'aiguille à ponction et la tubulure) et un flacon sous vide type « Redon » ou une poche à sang. Il est recommandé de faire boire au malade, au décours de la saignée, une quantité de liquide approximativement équivalente au volume soustrait.

Surveillance

Il est conseillé de remettre au patient un « carnet de saignées » où il consignera les saignées (date et volume) et les résultats des examens de suivi. La tolérance est évaluée cliniquement à chaque saignée (état général, tension artérielle...) et hématologiquement (NFS) à intervalles réguliers. L'efficacité est jugée sur des critères cliniques (état général, mélanodermie, hépatomégalie...) et sur la ferritinémie.

Phases du traitement déplétif

■ Phase d'attaque

Le débit de soustraction recommandé est de 400 à 500 mL par semaine. Chez le sujet âgé et/ou aux antécédents vasculaires, il est souhaitable de débiter plus prudemment par une saignée de 250 mL tous les 15 jours, puis toutes les semaines. Le traitement d'attaque durera tant que le patient ne sera pas totalement désaturé (de quelques mois à 3 ans). Le but à atteindre est la « sous-normalisation » des paramètres sériques de charge en fer, à savoir une ferritinémie inférieure ou égale à 50 µg/L, un fer sérique inférieur à 15 µmol/L et une saturation de la transferrine inférieure à 20 %. La périodicité de la surveillance biologique dépend de l'excès de départ. La NFS est en règle mensuelle. Le dosage de la ferritinémie peut être

trimestriel initialement si le taux de départ est supérieur à 1 000 µg/L ; sa fréquence devient mensuelle lorsque la désaturation approche. Fer sérique et saturation ne sont dosés que lorsque la ferritine approche de la normale. En effet, ces deux paramètres ne se normalisent que très tardivement, c'est-à-dire peu avant l'obtention de la désaturation.

■ Phase d'entretien

Engagée dès la désaturation obtenue, elle doit durer toute la vie, et repose sur la réalisation de saignées de 300 à 500 mL tous les mois à tous les 3 mois. L'objectif est de maintenir la ferritinémie, la sidérémie et la saturation de la transferrine aux mêmes taux qu'à la fin de la phase d'attaque.

● Surveillance ultérieure

Elle est impérative chez les patients de plus de 50 ans ayant une cirrhose ou une fibrose sévère au moment du diagnostic, et repose sur la réalisation d'une échographie abdominale et d'un dosage d'alphafoetoprotéine tous les 6 mois.

● Résultats

Le pronostic vital est sensiblement amélioré : la survie rejoint celle de la population générale lorsque la désaturation est obtenue avant l'installation de la cirrhose. Les manifestations de la maladie répondent de façon variable au traitement : l'état général s'améliore, la mélanodermie s'atténue puis disparaît. En l'absence de cirrhose constituée, l'hépatomégalie régresse et la biologie fonctionnelle hépatique se normalise. En cas de cirrhose constituée, une amélioration clinique et biologique est souvent notée, mais la cirrhose est irréversible et représente alors le facteur pronostique majeur de la survie, d'autant qu'elle fait courir le risque, même au sujet désaturé, de carcinome hépatocellulaire. La cardiomyopathie réagit bien au traitement par saignées. En cas de diabète, le traitement déplétif permet seulement de diminuer les doses d'insuline ou de stabiliser un diabète non insulino-dépendant. Les manifestations ostéoarticulaires sont peu influencées par les saignées ; elles peuvent même apparaître ou s'aggraver en cours de traitement. L'insuffisance gonadique classiquement ne répond pas aux saignées. Cependant, l'augmentation des taux de testostérone plasmatiques et le retour d'une fonction sexuelle normale ont été décrites chez quelques patients.

Romain Moirand : Praticien hospitalier.

Pierre Brissot : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Yves Deugnier : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Clinique des maladies du foie, hôpital Pontchaillou, 1, rue Henri-Le-Guillou, 35033 Rennes cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : R Moirand, P Brissot et Y Deugnier. Hémochromatose : manifestations cliniques, enquête génétique et traitement. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0400, 1999, 4 p*

RÉFÉRENCES

[1] Brissot P, Deugnier Y. Hémochromatose génétique. In : McIntyre N, Benhamou J, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J eds. Hépatologie clinique. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1993 : 948-958

[2] Brissot P, Moirand R, Deugnier Y. Conduite à tenir devant une hypersidérémie. *Presse Méd* 1991 ; 20 : 1533-1536

[3] Deugnier Y, Guyader D, Jouanolle H, Moirand R, Brissot P. Les fausses surcharges en fer. *Concours Méd* 1992 ; 114 : 680-686

[4] Feder J, Gnirke A, Thomas W, Tsuchidaschi Z, Ruddy D, Basava A et al. A novel MHC class-I like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996 ; 13 : 399-408

[5] Loréal O, Deugnier Y, Moirand R, Lauvin L, Guyader D, Jouanolle H et al. Liver fibrosis in genetic hemochromatosis. Respective roles of iron and non-iron-related factors in 127 homozygous patients. *J Hepatol* 1992 ; 16 : 122-127

[6] Moirand R, Abdel Majid M, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. Liver iron overload with normal transferrin saturation: a new syndrome. *Lancet* 1997 ; 349 : 95-97

[7] Moirand R, Adams P, Bicheler V, Brissot P, Deugnier Y. Genetic hemochromatosis in women: clinical features in 176 women compared to men. *Ann Intern Med* 1997 ; 127 : 105-110

[8] Moirand R, Lauvin L, Deugnier Y, Brissot P. Comment interpréter une ferritinémie. *Rev Prat Méd Gén* 1996 ; 10 : 27-29

HISTIOCYTOSES LANGERHANSIENNES

C VEYSSIER-BELOT, S SÉGUIER

Les histiocytoses langerhansiennes résultent de la prolifération clonale d'histiocytes ayant les caractéristiques des cellules de Langerhans. Ces histiocytes envahissent différents organes, expliquant ainsi les signes cliniques et biologiques de la maladie. Sous le nom d'histiocytoses langerhansiennes, on regroupe désormais les maladies anciennement appelées histiocytoses X.

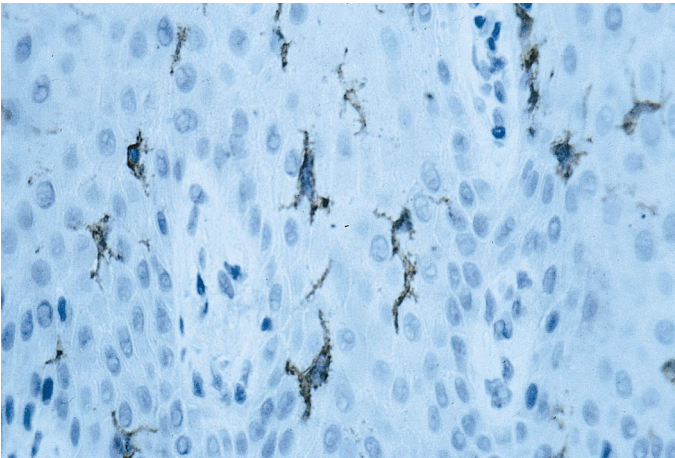
© Elsevier, Paris.

HISTIOCYTES ET CELLULES DE LANGERHANS

L'histiocyte (*fig 1*), cellule issue de la moelle osseuse, correspond à un macrophage présent à l'état quiescent dans le tissu conjonctif. Cette cellule dérive du monocyte sanguin et gagne le tissu conjonctif après la traversée de la paroi vasculaire par diapédèse. Elle s'établit dans différents organes et sous l'effet de différentes cytokines, elle peut être activée et présenter alors des fonctions de phagocytose et de présentation antigénique. Les histiocytes activés, suivant leur localisation tissulaire, sont les macrophages du foie (cellules de Küppfer), du poumon (macrophages alvéolaires), de l'os (ostéoclastes), etc. La prolifération maligne de ces histiocytes est connue sous le nom de leucémie myélomonocytaire aiguë ou chronique. En cas de prolifération avec activité phagocytaire, on parle de syndrome d'activation macrophagique.

Les cellules de Langerhans sont des cellules appartenant à la famille des cellules dendritiques qui sont localisées dans les épithélia des muqueuses buccale, anale, bronchique, du thymus et de la zone corticale des ganglions. Ce sont des cellules qui dérivent aussi des monocytes sanguins puis migrent vers les épithélia afin de jouer le rôle de cellules « sentinelles » de l'organisme. Au sein de l'épithélium, ces cellules vont internaliser l'antigène puis migrer vers la zone T paracorticale des ganglions lymphatiques où s'effectuera la présentation antigénique aux lymphocytes T. Les cellules de Langerhans présentent des caractéristiques morphologiques (dendrites) (*fig 1*), phénotypiques (expression de l'antigène membranaire CD1a et de molécules HLA de classe II) et ultrastructurales (granules de Birbeck intracytoplasmiques observés au microscope électronique à transmission ^[4]).

L'histiocytose langerhansienne est caractérisée par la présence au sein de biopsies tumorales d'histiocytes présentant des caractéristiques de la cellule de Langerhans (antigène CD1a et granules de Birbeck). Les anatomopathologistes parlent aussi souvent de granulomatoses à cellules de Langerhans car ces cellules siègent au sein d'un granulome d'aspect inflammatoire.

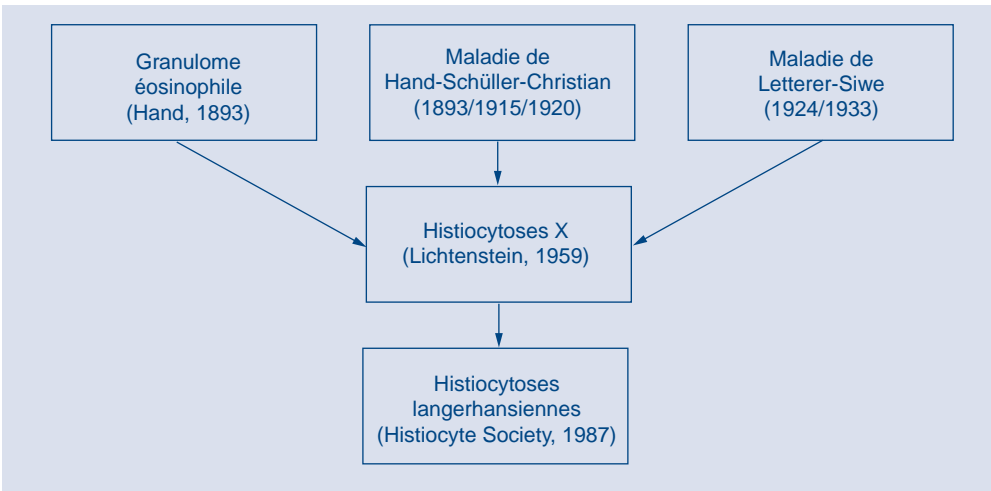


1 Muqueuse gingivale normale. Cellules de Langerhans : immunomarquage par un anticorps anti-CD1a.

HISTIOCYTOSES LANGERHANSIENNES : FRÉQUENCE, CLASSIFICATION, CAUSES

Les histiocytoses sont des maladies rares de l'enfant et de l'adulte jeune, touchant un peu plus souvent l'homme que la femme. L'incidence chez l'enfant est de 1 pour 200 000, tandis que leur prévalence et leur incidence sont inconnues chez l'adulte. On en décrit trois formes cliniques : une

forme unifocale, touchant surtout l'os, appelée granulome éosinophile, une forme multifocale d'évolution chronique rassemblant des localisations osseuses crâniennes, un diabète insipide et une exophtalmie appelée maladie de Hand-Schüller-Christian et une forme multifocale de pronostic redoutable appelée maladie de Letterer-Siwe. Des similitudes phénotypiques et ultrastructurales entre les cellules de Langerhans et les cellules tumorales provenant de ces trois formes de maladies ont



2 Nomenclature des histiocytoses.

conduit à abandonner le nom d’histiocytose X au profit de celui d’histiocytose langerhansienne (fig 2).

Parmi les causes possibles de ces maladies, une prolifération réactionnelle en réponse à un antigène ou à une infection virale a été supposée, mais le virus ou l’antigène en cause n’ont pas été mis en évidence jusqu’à présent. Aucun argument ne permet de suspecter une maladie génétique (pas d’association connue avec un groupe HLA et très peu de cas familiaux décrits). En revanche, nous savons depuis peu que les histiocytoses langerhansiennes sont dues à une prolifération clonale de cellules de Langerhans^[7]. En l’absence d’anomalie du caryotype, cette prolifération clonale ne signifie pas forcément qu’il s’agit d’une prolifération maligne, mais cette mise en évidence est importante car elle justifie a posteriori l’utilisation de la chimiothérapie et de la radiothérapie dans le traitement des histiocytoses langerhansiennes.

SIGNES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES

Parmi les différentes localisations des histiocytoses langerhansiennes, **les localisations osseuses** sont les plus fréquentes. Elles consistent en une atteinte des os plats et médians (os du bassin, côtes, mandibule, maxillaire, mastoïde, vertèbres) ou plus rarement des os longs, qui se manifeste par des douleurs osseuses, l’apparition d’une tuméfaction ou la survenue d’une fracture. La radiographie montre une lacune osseuse sans aucune densification périphérique et la radiographie complète du squelette permet parfois de découvrir d’autres lésions asymptomatiques.

Satellites des localisations osseuses du crâne, des atteintes de l’audition et des complications dentaires sont fréquentes. Des otites répétées peuvent évoluer vers une surdité et l’atteinte mandibulaire, plus fréquente que celle du maxillaire, peut provoquer chez l’enfant des troubles de la croissance des maxillaires et/ou une mobilité dentaire anormale. Chez l’adulte, il peut exister une mobilité anormale d’une ou de plusieurs dents, une expulsion spontanée des organes dentaires ou une fracture spontanée de la mandibule. Par ailleurs, une tuméfaction gingivale ou une ulcération muqueuse peuvent apparaître, résultant de l’extension du granulome aux tissus mous avoisinants^[1].

Les **atteintes extrasquelettiques** les plus fréquentes sont un diabète insipide et une atteinte cutanéomuqueuse. Le diabète insipide s’accompagne parfois d’un déficit d’une ou de plusieurs hormones anté-hypophysaires, qui se manifeste par une aménorrhée, une hypothyroïdie ou des troubles de la croissance générale. Au cours de la maladie de Letterer-Siwe, l’atteinte cutanée consiste en une éruption papuleuse de couleur jaune-orangé ou brune préférentiellement située sur le tronc, le visage et le cuir chevelu. Une éruption maculeuse rouge orangé d’aspect séborrhéique parfois similaire à l’eczéma a aussi été rapportée. Des ulcérations des muqueuses périnéales (anale et vulvaire) ont été rapportées chez l’adulte.

L’exophtalmie, souvent présente au cours des histiocytoses, résulte d’une infiltration rétro-orbitaire par les cellules tumorales. Elle est le plus souvent bilatérale mais peut être asymétrique. Cette exophtalmie peut se compliquer de cécité, par

Tableau I. – Signes cliniques : série pédiatrique de 348 patients ^[5] .		
	Atteinte initiale (%)	Atteinte au cours de la maladie (%)
Os	40	40
Nez, bouche, oreille, mastoïde	13	15
Peau	36	39
Insuffisance hépatique	5	5
Insuffisance médullaire	6	6
Atteinte pulmonaire	9,5	12,5
Insuffisance respiratoire	4	4
Adénopathies	8,5	11
Atteinte neurologique	4	6
Diabète insipide	10	16

Tableau II. – Bilan d’extension.

Radiographie thoracique
Radiographie du squelette complet
Bilan biologique : numération formule sanguine (NFS), bilan hépatique,...
Échographie abdominale
Consultation d’ORL, de stomatologie
Épreuves fonctionnelles respiratoires
Éventuellement, lavage broncho-alvéolaire, endoscopie digestive, biopsie médullaire, recherche d’un diabète insipide,...

compression du nerf optique. L’atteinte pulmonaire isolée est découverte fréquemment chez l’adulte jeune.

L’examen clinique peut retrouver également une hépatomégalie, une splénomégalie, des adénopathies, une auscultation pulmonaire anormale et une atteinte.

Il n’existe aucune anomalie biologique spécifique. Dans les formes graves, il a été cependant rapporté une anémie et une thrombopénie lors d’atteinte médullaire et une cytolys avec hypoalbuminémie en cas d’insuffisance hépatique.

La fréquence relative des différentes manifestations cliniques telle qu’elle a pu être évaluée par une étude rétrospective sur 10 ans des cas d’histiocytoses pédiatriques en France est rapportée dans le tableau I^[5].

Les principaux examens permettant d’évaluer l’extension de la maladie sont rapportés dans le tableau II.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic est évoqué devant certains signes cliniques (tableau I). La confirmation du diagnostic nécessite une biopsie qui met en évidence des histiocytes ayant des caractéristiques spécifiques aux cellules de Langerhans, qu’elles soient morphologiques (cellules dendritiques), membranaires (expression de l’antigène CD1a) ou intracytoplasmiques (présence de granules de Birbeck) (tableau III).

FORMES CLINIQUES

Le granulome éosinophile désigne une lésion osseuse lytique isolée qui peut ne pas évoluer

davantage ou au contraire s’accompagner d’autres lésions osseuses, cutanéomuqueuses ou dentaires etc. La maladie de Hand-Schüller-Christian associe une exophtalmie bilatérale, un diabète insipide et des lésions osseuses lytiques du crâne. Elle représente une forme d’histiocytose multifocale d’évolution chronique. Cette seule triade clinique n’est en fait présente que chez 30 % des patients puisqu’il existe fréquemment des lésions supplémentaires cutanées, dentaires et de la sphère ORL associées. La maladie de Letterer-Siwe survient le plus souvent chez le nourrisson et le petit enfant. Cette maladie, d’évolution rapidement fatale, associe des lésions cutanées diffuses, une hépatosplénomégalie et une insuffisance médullaire, parfois associée à une insuffisance hépatique et/ou pulmonaire^[2, 3].

L’histiocytose pulmonaire est une forme d’histiocytose décrite chez l’adulte jeune, caucasien, fumeur dans 95 % des cas. L’atteinte pulmonaire se traduit par une fatigue avec essoufflement à l’effort ou par la survenue spontanée d’un pneumothorax. Cette maladie peut aussi être asymptomatique et découverte fortuitement devant des anomalies radiologiques telles qu’un syndrome interstitiel et des opacités nodulaires multiples de taille variable (de quelques millimètres à 1 centimètre), dont certaines apparaissent excavées. La radiographie pulmonaire peut également montrer parfois un aspect réticulé qui témoigne de l’évolution fibrosante de la maladie, dont l’évolution extrême donne l’image dite en « rayon de miel ». Le scanner thoracique en coupes fines est un élément important du diagnostic et montre des nodules pleins ou excavés d’aspect spiculé et la présence de kystes dont l’étendue fait toute la gravité de la maladie. Le scanner suffit pour certains à affirmer le diagnostic dans un contexte clinique évocateur, tandis que d’autres préconisent un lavage bronchoalvéolaire. L’évolution est imprévisible, allant de la régression spontanée et complète des lésions à la fibrose

Tableau III. – Critères diagnostiques ^[2].

Diagnostic probable :
— Signes cliniques compatibles avec le diagnostic d’histiocytose langerhansienne
— À partir du résultat des biopsies (cutanée, osseuse) examen en microscopie optique montrant des cellules qui présentent les caractéristiques morphologiques de la cellule de Langerhans

Diagnostic certain :
— Immunomarquage positif pour l’antigène de membrane CD1a
et / ou
— Examen en microscopie électronique montrant la présence de granules de Birbeck intracytoplasmiques.

pulmonaire étendue avec insuffisance respiratoire terminale. Aucun traitement n’a fait la preuve de son efficacité. L’arrêt du tabac est recommandé mais il n’est pas non plus prouvé que son arrêt influence l’évolution de la maladie.

ÉVOLUTION, PRONOSTIC ET SÉQUELLES

L’évolution de la maladie est le plus souvent imprévisible. Des guérisons spontanées sont possibles. Le mauvais pronostic à court et moyen terme est lié au début précoce de la maladie et à son extension. Les formes les plus graves débute avant l’âge de 2 ans. En ce qui concerne l’extension de la maladie, la gravité est davantage liée à la détérioration de la fonction d’un organe (insuffisance hépatique, insuffisance respiratoire, atteinte médullaire) qu’au nombre d’organes atteints. Plusieurs classifications sont décrites (tableau IV). À long terme, le pronostic dépend essentiellement des séquelles laissées par la maladie ou par son traitement. Les patients ont parfois une otite chronique, voire une surdité, des problèmes

Tableau IV. – Classification des différentes formes d’histiocytose.
Maladie unifocale
Maladie multifocale :
— A : lésions osseuses multiples
— B : atteintes viscérales, avec ou sans lésions osseuses, sans dysfonctionnement d’organe
— C : dysfonctionnement d’un des organes suivants : moelle osseuse, foie, poumon

dentaires, des troubles de croissance ou un diabète insipide. Les séquelles peuvent aussi être dues à la fibrose résiduelle pulmonaire (insuffisance respiratoire)^[6]. Par ailleurs, chez les patients qui survivent plus longtemps, certaines atteintes particulières peuvent survenir comme un syndrome cérébelleux invalidant ou une cholangite sclérosante.

TRAITEMENTS

Les traitements sont aussi divers que les formes cliniques de la maladie. Actuellement, il existe des traitements focaux et des traitements généraux. Ainsi, les lésions osseuses focales disparaissent par résection chirurgicale ou après injection locale de corticoïdes, tandis que les lésions cutanées sont traitées par l’application locale de moutardes azotées. En cas de maladie multifocale, la chimiothérapie la plus efficace est l’étoposide. D’autres traitements sont utilisés en milieu spécialisé : vincristine, adriamycine, cyclophosphamide, corticoïdes, etc.

RÔLE DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Pour le diagnostic

Sans perdre de vue la rareté de ces maladies, il faut savoir les évoquer devant certaines situations cliniques comme la survenue d’un pneumothorax spontané, une otite traînante et récidivante, des lésions cutanées atypiques. L’histiocytose est aussi un diagnostic à suspecter devant une lacune osseuse ou un syndrome interstitiel pulmonaire inexpliqués.

Pour le suivi

Les guérisons spontanées ou après traitement existent, mais il est nécessaire de rester vigilant car une récurrence de la maladie est toujours possible. En cas de séquelles, le traitement au long cours le plus fréquent est le Diapid® (lypressine), hormone antidiurétique nécessaire au traitement du diabète insipide. Dans le cas de l’histiocytose pulmonaire, une aide au sevrage tabagique est très souvent nécessaire. Dans le cas plus difficile de maladie multifocale, les patients sont exposés aux complications du traitement par corticoïdes et de la chimiothérapie.

Enfin, en cas de traitement par le VP16® (étoposide), il existe un risque théorique de leucémie secondaire de 2 à 5 % qui rend nécessaire une surveillance prolongée des patients.

CONCLUSION

Les histiocytoses langerhansiennes regroupent des maladies très hétérogènes dans leurs manifestations cliniques, leur évolution et leurs traitements. Certains signes cliniques comme la survenue d’un pneumothorax spontané ou une mobilité dentaire récente chez un patient jeune peuvent sembler banals mais doivent faire évoquer le diagnostic. Les traitements sont aussi variés que les formes cliniques, allant de l’abstention thérapeutique à la greffe de moelle. Les séquelles sont fréquentes en cas de forme multifocale. Une surveillance prolongée est rendue nécessaire par le risque de récurrence.

En cas de guérison, l’apparition possible d’effets secondaires aux traitements et une meilleure prise en charge des séquelles de la maladie justifient un suivi prolongé.

Catherine Veyssier-Belot : Chef de clinique-assistant,
Service de médecine interne, Hôtel-Dieu de Paris, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75181 Paris cedex 04, France.
Sylvie Séguier : Chef de clinique-assistant,
faculté de chirurgie dentaire Paris-V, discipline anatomie pathologique, 1, rue Maurice-Arnoux, 92120 Montrouge, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Veyssier-Belot et S Séguier. Histiocytoses langerhansiennes.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0380, 1998, 3 p

RÉFÉRENCES

[1] Chomette G, Auriol M, Ragot JP, Guilbert F. Histiocytose X des maxillaires. Étude anatomo-clinique à propos de 61 cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1987 ; 88 : 334-338

[2] Geissmann F, Émile JF, Donadieu J, Andry P, Thomas C, Brousse N. Aspects cliniques et physiopathologiques de l’histiocytose langerhansienne. Une prolifération clonale de cellules dendritiques de Langerhans. *Hematologie* 1997 ; 3 : 33-44

[3] Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, Shives TC, Wollan PC, Unni KK. Langerhans’ cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer* 1995 ; 76 : 2471-2484

[4] Schmitt D, Dezutter-Dambuyant C, Staquet MJ, Thivolet J. La cellule de Langerhans. Cellule dendritique de l’épiderme et des muqueuses. *Med Sci* 1989 ; 5 : 103-111

[5] The french Langerhans’ cell study group. A multicenter retrospective survey of Langerhans’ cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. *Arch Dis Child* 1996 ; 75 : 17-24

[6] Willis B, Ablin A, Weinberg V, Zoger S, Wara WM, Matthay KK. Disease course and late sequelae of Langerhans’ cell histiocytosis: 25-year experience at the University of California, San Fransisco. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 2073-2082

[7] Willman CL, Busque L, Griffith BB, Favara BE, McClain KL, Duncan MH et al . Langerhans’ cell histiocytosis (histiocytosis X). A clonal proliferative disease. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 154-160

Dans leur très grande majorité, les hyperlipoprotéïnémies sont des affections métaboliques génétiques qui favorisent une artériosclérose prématurée. C'est dans le but de prévenir, réduire ou retarder les manifestations cardiovasculaires ischémiques de ces maladies qu'il faut les prendre en charge. Le diagnostic, la classification ainsi que les traitements diététique et médicamenteux sont à mettre en œuvre successivement afin de s'associer à la prise en charge simultanée des autres facteurs de risque athérogènes.

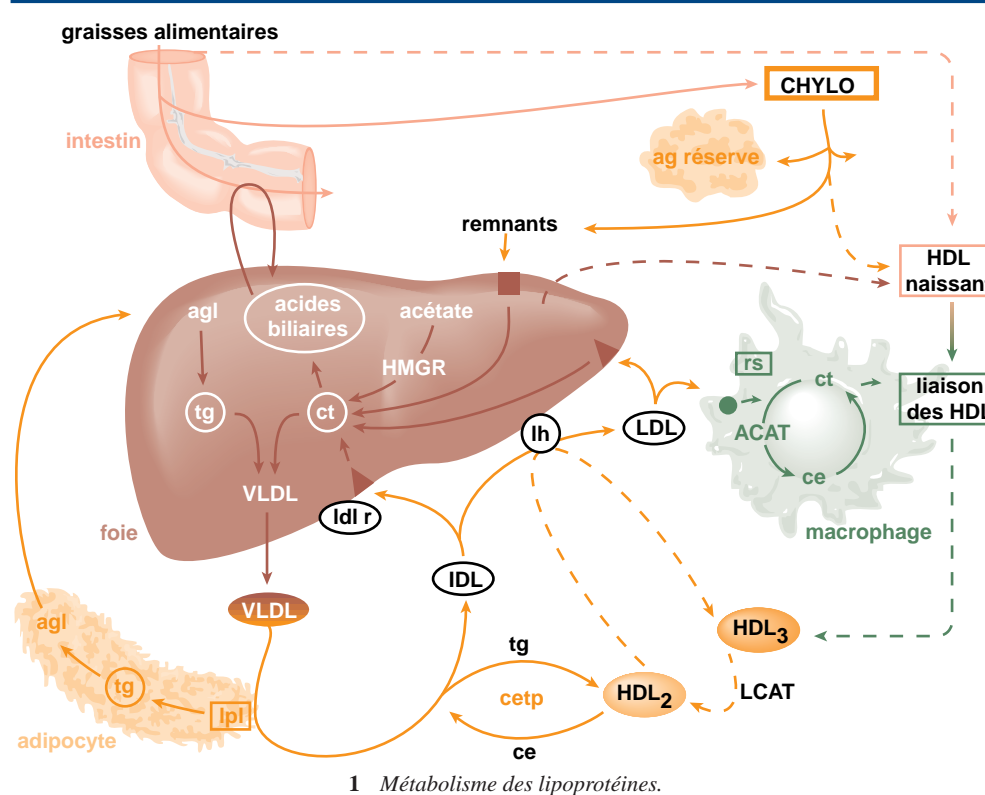
© Elsevier, Paris.

Les hyperlipoprotéinémies ou dyslipoprotéinémies sont définies comme l'augmentation permanente de la concentration plasmatique d'une ou plusieurs classes de lipoprotéines, parfois comme une composition anormale d'une lipoprotéine. On en rapproche la diminution isolée des lipoprotéines de haute densité (HDL). Leur risque essentiel est de favoriser une maladie athéromateuse précoce, source de complications cardiovasculaires ischémiques. Dans la majorité des cas, la dyslipidémie est constitutionnelle, permanente, pouvant souvent être dépistée dès l'enfance et sa physiopathologie correspond à une perturbation héréditaire du métabolisme des lipoprotéines due à une anomalie de structure d'un enzyme, d'une apolipoprotéine ou d'un récepteur des lipoprotéines. Plus rarement, l'élévation du taux circulant des lipoprotéines est la conséquence d'un autre état pathologique transitoire ou permanent, la dyslipoprotéinémie est alors secondaire.

Les lipides, peu solubles dans le plasma, circulent associés aux apolipoprotéines (APO) sous forme d'édifices parfois volumineux, les lipoprotéines. Toutes les lipoprotéines contiennent en quantité variable du cholestérol, des triglycérides, des phospholipides et des APO. Le tableau I donne la composition des lipoprotéines normales. La figure 1 représente le métabolisme des lipoprotéines.

Les chylomicrons (CHYLO) proviennent par voie lymphatique des cellules intestinales où ils sont synthétisés à partir des éléments de la digestion. Aux

<i>Lipoprotéine</i>	<i>Taille (angströms)</i>	<i>CT %</i>	<i>TG %</i>	<i>PL %</i>	<i>APO %</i>	<i>Mobilité électrophorèse</i>
<i>CHYLOS</i>	<i>1 000/10 000</i>	<i>3</i>	<i>95</i>	<i>5</i>	<i>2 (A1, AIV, C)</i>	<i>CHYLO</i>
<i>VLDL</i>	<i>300/800</i>	<i>20</i>	<i>65</i>	<i>15</i>	<i>7 (B, E)</i>	<i>prébêta</i>
<i>LDL</i>	<i>200/220</i>	<i>50</i>	<i>12</i>	<i>22</i>	<i>22 (B)</i>	<i>bêta</i>
<i>HDL</i>	<i>70/100</i>	<i>20</i>	<i>6</i>	<i>25</i>	<i>50 (A1, A2, C, E)</i>	<i>alpha</i>
<i>Lp (a)</i>	<i>265</i>	<i>35</i>	<i>43</i>		<i>19 (B, a)</i>	<i>prébêta</i>



triglycérides prédominants s’associent les APO B48, CII, CIII, CI, A1, A2, A4 et E. Ils séjournent dans le courant sanguin 1 à 6 heures suivant le repas. À jeun, ils disparaissent du plasma. Leur dégradation est assurée par les enzymes lipolytiques dont le plus important est la lipoprotéine lipase (LPL) activée par l’APO CII. Il en résulte des résidus de plus petite taille, les « remnants ». Ceux-ci sont liés et internalisés dans les cellules par les récepteurs E et BE.

● **Lipoprotéines de très basse densité (VLDL)**

Les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) proviennent pour une faible part de la cellule intestinale et pour beaucoup de la cellule hépatique. Les triglycérides représentent 70 % de leur composition. Leur APO B est l’APO B100. Ces VLDL naissantes vont effectuer des échanges avec les lipoprotéines de haute densité grâce à la protéine de transfert (CTFP). Elles acquièrent du cholestérol estérifié et des APO (APO C, APO E). Elles subissent une lipolyse sous l’influence des enzymes lipolytiques (LPL), qui va modifier leur composition : diminution des triglycérides et enrichissement en cholestérol. Certains éléments de la surface des VLDL deviendront des HDL. La demi-vie des VLDL est d’environ 5 heures. La lipoprotéine de densité intermédiaire (IDL) qui en résulte est captée par les récepteurs E hépatiques ou continue à se transformer pour devenir la lipoprotéine de basse densité.

● **Lipoprotéines de basse densité (LDL)**

Les lipoprotéines de basse densité (LDL) qui n’ont à leur surface que l’APO B100 vont apporter le cholestérol aux cellules périphériques de l’organisme pour fournir la synthèse des membranes cellulaires et la fabrication de stéroïdes. L’APO B est spécifiquement liée par le récepteur BE, liaison qui précède l’internalisation de la lipoprotéine dans les cellules. Les LDL y sont hydrolysées par les enzymes du lyzosome et cet apport de cholestérol dans la cellule a trois conséquences :

- la régulation de la synthèse des récepteurs des LDL ;
- le freinage de l’HMG Co-A réductase (HMG R) ;
- l’activation de l’acyl Co-A cholestérol acyltransférase (ACAT).

Dans le plasma, la demi-vie des LDL est de 3,6 jours. Une modification progressive de la structure de l’APO B par des réactions d’oxydation traduit le vieillissement des lipoprotéines. Ces lipoprotéines modifiées n’ont plus de dégradation possible par la voie des récepteurs et ne peuvent être dégradées que par les macrophages. L’importance de ces LDL modifiées est grande dans la genèse de l’athérome car un excès de LDL modifiées captées par les macrophages aboutit à une cellule spumeuse.

● **Lipoprotéines de haute densité (HDL)**

Les lipoprotéines de haute densité (HDL) ont trois origines : l’hépatocyte, la cellule intestinale et l’hydrolyse des VLDL. Il s’agit en fait d’un groupe hétérogène. Les deux principales sous-classes sont les HDL₂ et les HDL₃. À leur naissance, les HDL contiennent un peu de lipides, phospholipides,

cholestérol estérifié et surtout des APO, APO A1, APO A2. Dans la circulation, les HDL vont s’enrichir en cholestérol estérifié et un peu en triglycérides ; au contact des membranes cellulaires, elles se chargent en cholestérol libre. Dans le plasma, la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT), dont l’APO A1 est l’activateur, transforme le cholestérol libre en cholestérol estérifié qui est emmagasiné au centre des HDL. Il existe des récepteurs des HDL sur les cellules périphériques (macrophages) qui permettent la liaison des HDL et leur internalisation. Les HDL ne sont pas détruites mais subissent une réexcrétion après s’être chargées de cholestérol, de sorte qu’elles assurent un retour du cholestérol vers le foie : c’est le *reverse transport* du cholestérol. Il explique le rôle antiathérogène de cette lipoprotéine.

● **Différentes classes de lipoprotéines**

Les différentes classes de lipoprotéines peuvent être étudiées après une séparation que l’on réalise en fonction de leur migration (électrophorèse), de leur densité (ultracentrifugation), ou en fonction de leur contenu en APO (techniques immunologiques). Les dosages des lipides courants sont le dosage des triglycérides, du cholestérol total, son fractionnement avec la mesure du cholestérol des HDL (HDL C) par une méthode de précipitation sélective, des APO B et A1. L’aspect du sérum renseigne sur la présence en excès de lipoprotéines riches en triglycérides. Les valeurs de cholestérol, du cholestérol des HDL et des triglycérides permettent de calculer la valeur du cholestérol des LDL, selon la formule de Friedewald.

Formule de Friedewald
Cholestérol des LDL = cholestérol total - HDL cholestérol - TG/5.

Le dosage de l’APO B totale permet d’identifier toutes les surcharges en LDL et/ou en VLDL, mais il est surtout fiable dans les surcharges pures en LDL, avec un sérum clair. Le dosage des APO ne peut remplacer les dosages de cholestérol et de triglycérides mais il constitue un élément de contrôle de ces derniers et peut renseigner sur d’éventuelles variations de composition des lipoprotéines. Les valeurs des rapports APO A1/APO B, ainsi que ceux du cholestérol total/HDL C ont été considérées, sur de larges échantillons de population, comme très prédictives du risque cardiovasculaire. Pour une exploration à visée diagnostique, tous les dosages doivent être faits à jeun, en dehors de tout régime ou traitement hypolipidémiant.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES DYSLIPOPROTÉINÉMIES PRIMITIVES ^[2]

● **Hypercholestérolémies (surcharge en LDL, type IIa)**

La forme hétérozygote d’hypercholestérolémie familiale par maladie du récepteur est due à la transmission, par un seul des deux parents, d’une mutation génétique sur le récepteur BE des LDL. Elle a une fréquence de un cas sur 500 naissances. C’est

la plus fréquente des maladies génétiques chez l’homme. Cette mutation entrave la liaison du récepteur aux lipoprotéines et ralentit leur catabolisme. Les LDL ont une durée de vie allongée dans le plasma. La mutation sur le gène est de nature variable : on en a décrit plus de 200 intéressant diverses parties de la chaîne du récepteur BE. La forme homozygote de la maladie du récepteur est exceptionnelle, elle est observée en cas d’héritage double d’une anomalie des récepteurs des LDL, touchant les deux parents. Le propositus est porteur de deux allèles mutants dont la mutation est en général différente, sauf en cas de consanguinité. Le trouble métabolique entraîné par cette double atteinte est beaucoup plus sévère que dans la forme hétérozygote. La fréquence de la forme homozygote est de un cas sur un million de naissances.

L’hypercholestérolémie familiale par déficit en APO B correspond à une mutation située au niveau du site biologiquement actif de l’APO B sur l’acide aminé 3500. Le défaut de liaison de la lipoprotéine et de son récepteur est dû ici à l’anomalie de la chaîne de l’APO B, mais les conséquences cliniques et biologiques sont les mêmes que dans la maladie des récepteurs. La presque totalité des cas décrits de cette étiologie sont des formes hétérozygotes pour le défaut métabolique. La fréquence de la maladie est un peu plus faible que celle de la maladie du récepteur, environ un cas sur 700 naissances. Ces deux étiologies n’expliquent pas la totalité des hypercholestérolémies pures. Dans un grand nombre de cas, en général de sévérité moindre, on ne retrouve pas d’anomalie des récepteurs ni de l’APO B. L’étiologie est alors inconnue. Un des mécanismes physiopathologiques invoqués est un trouble fonctionnel de l’activité des récepteurs des LDL, ralentie par l’importance des apports alimentaires de cholestérol. La fréquence de ces formes modérées dites essentielles est trois fois plus grande que celle des défauts génétiques précédents. Dans toutes les hypercholestérolémies, le risque athérogène est élevé, avec une relation proportionnelle entre le taux du cholestérol des LDL et la sévérité et la précocité des manifestations athéromateuses.

● **Hypertriglycérémie endogène (surcharge en VLDL ou type IV)**

C’est un groupe hétérogène d’affections, ce qui explique de nettes différences de fréquence selon les populations étudiées, jusqu’à 10 % dans certaines études anglo-saxonnes. Dans ce chiffre très élevé sont sans doute comptabilisées bon nombre de dyslipidémies où les facteurs d’environnement prennent le pas sur les facteurs génétiques. Les hypertriglycérémies héréditaires reconnues sur des arguments familiaux ne concernent que 0,5 à 0,8 % de la population générale adulte, et le mode de transmission est clairement autosomique dominant. On ne connaît pas le défaut métabolique, mais la physiopathologie correspond à un excès de la synthèse des VLDL. Trois facteurs alimentaires contribuent à l’installation ou à l’amplification de ce trouble métabolique : l’intolérance aux hydrates de carbone et le diabète, la consommation d’alcool et les apports excessifs de calories et la pléthore

pondérale. Le taux des triglycérides permet d’opposer les hypertriglycéridémies majeures (au-dessus de 500 mg/dL) et mineures (triglycérides entre 150 et 500 mg/dL). Le risque athérogène est moins élevé que dans les hypercholestérolémies et dans les hyperlipidémies mixtes, mais il est néanmoins présent dans un quart des cas.

● **Hyperlipidémie mixte**

Elle est aussi fréquente que les hypercholestérolémies : 0,5 à 0,8 % de la population. Le défaut métabolique n’est pas connu dans l’hyperlipidémie de type IIb qui correspond à une double surcharge en LDL et en VLDL. L’hyperlipidémie de type III est beaucoup plus rare (0,02 %). Elle est due à un double facteur héréditaire : conjonction d’un excès de synthèse des VLDL et d’un phénotype particulier des isomorphes de l’APO E, le phénotype E2E2, caractérisé par la médiocre affinité de l’APO pour les récepteurs des lipoprotéines. La surcharge réalisée est une surcharge en IDL. Le risque vasculaire est très grand dans toutes les hyperlipidémies mixtes, dont deux tiers des cas, en l’absence de traitement, se compliqueront avant 60 ans.

● **Hyperchylomicronémies (surcharge en chylomicrons dans le type I, surcharge associée en chylomicrons et en VLDL dans le type V)**

Ce sont des hyperlipidémies exceptionnelles d’une fréquence de un cas sur 100 000 naissances. Le défaut métabolique est un défaut d’épuration par anomalie de la lipoprotéine-lipase ou de son activateur, l’APO CII. Plus d’une trentaine de mutations sur les gènes de la lipoprotéine-lipase ou de l’APO CII ont déjà été décrites. La transmission se fait sur un mode autosomique récessif. Les sujets atteints sont homozygotes. La consanguinité parentale est très fréquente et l’on observe souvent plusieurs cas dans une même fratrie. Les hétérozygotes, classiquement indemnes, sont peut-être atteints d’une forme banale d’hyperlipidémie mixte avec une fréquence inhabituelle. Il n’y a pas de complications athéromateuses dans le type I, mais elles sont possibles, assez tardivement, dans le type V.

● **Hypoalphalipoprotéinémies (déficit en HDL)**

Les hypoalphalipoprotéinémies (déficit en HDL) doivent être étudiées dans le cadre des dyslipoprotéinémies en raison de leur risque athérogène. C’est avant tout un symptôme d’une grande fréquence, volontiers associé à d’autres désordres lipidiques, en particulier ceux qui comportent une hypertriglycéridémie. On peut donc observer un taux bas d’HDL dans les hypertriglycéridémies endogènes, dans les hyperlipidémies mixtes, et dans les hyperchylomicronémies. Les abaisssements isolés des HDL ne sont pas pour autant un groupe homogène et l’on ne connaît le défaut métabolique que dans de rares cas, sous forme d’une mutation génétique siégeant sur le gène de l’APO A1, d’anomalie de son métabolisme (maladie de Tangier) ; on a décrit un déficit familial combiné en APO A1 et APO CIII, un déficit en HDL

Tableau II. – Classification des lipoprotéines.					
Hypercholestérolémies		Hyperlipidémies mixtes		Hypertriglycéridémies	
Lipoprotéine	LDL	LDL + VLDL	IDL	VLDL	CHYLO +/- VLDL
Type	IIa	IIb	III	IV	I ou V
Dénomination	Hypercholestérolémies familiales Déficiente en APO B Hypercholestérolémie essentielle	Hyperlipidémies mixtes ou combinées	Dysbétalipoprotéinémie	Hypertriglycéridémie endogène	Hyperchylomicronémie
Défauts métaboliques connus	Mutation récepteur LDL Mutation APO B		Homozygotie E2E2		Mutation homozygote LPL
Risque athérogène	+++	+++	+++	±	–

avec xanthomes plans (autosomique récessif), le déficit en LCAT (autosomique récessif), la *fish-eye disease* (autosomique dominant). De grandes études épidémiologiques ont démontré sans ambiguïté une corrélation inverse entre la concentration plasmatique des HDL et le risque de maladie cardiovasculaire ischémique. Au-dessus de 40 ans cette incidence double entre les sujets à taux élevé de HDL et les sujets à taux bas. Cette corrélation est aussi affirmée sur des critères coronarographiques. Le taux de l’HDL C est corrélé négativement au risque vasculaire cérébral.

● **Surcharge en lipoprotéine (a)**

De connaissance relativement récente, c’est une surcharge en une lipoprotéine particulière ressemblant aux LDL mais qui possède en plus une APO (a) caractérisée par une forte glycosylation et dont la migration électrophorétique sur situe en position prébêta. La protéine (a) offre une analogie structurale importante avec le plasminogène. Son taux est réglé par des facteurs génétiques et n’est influencé ni par le régime, ni par des facteurs d’environnement. L’importance physiopathologique de la « lipoprotéine (a) » Lp (a) est grande, car si l’on ignore son rôle dans le métabolisme, il apparaît certain que son taux est corrélé positivement à l’incidence de coronaropathie. Les modalités de la transmission héréditaire de ce paramètre sont mal connues, et seraient sous contrôle polygénique. On doit connaître le taux de la Lp (a) dans les conditions suivantes :

- à titre pronostique : dans les grandes hyperlipidémies athérogènes pour savoir si une élévation de la Lp (a) vient aggraver le pronostic vasculaire de ces affections ;
- pour déterminer la cause d’une maladie athéromateuse précoce qui n’est pas expliquée par un autre facteur de risque athérogène.

Sa découverte doit conduire, en cas de valeur très élevée, à une enquête biologique familiale. Les médicaments efficaces sont rares et d’action modeste (tableau II).

DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE [3]

● **Hypercholestérolémie (type IIa)**

L’examen clinique n’est anormal que dans les formes sévères. Dans la très grande majorité des formes les plus communes, le diagnostic ne repose que sur les examens biologiques. Les signes cliniques, s’ils sont rares, ont cependant valeur d’alerte, surtout pour les signes cutanés, particulièrement spectaculaires.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

■ **Circonstances de découverte**
Les circonstances de découverte sont variables : fortuite, systématique, lors d’une enquête familiale motivée par un autre cas dans la famille, ou à l’occasion d’un accident cardiovasculaire.

■ **Signes fonctionnels**
Des signes fonctionnels sont possibles mais peu caractéristiques : vertiges, acouphènes, céphalées. Il peut s’agir de l’expression clinique de la maladie athéromateuse dans le territoire coronaire : angor d’effort ou de repos, ou sur les artères périphériques : claudication intermittente.

■ **Arc cornéen**
L’arc cornéen est un dépôt de cholestérol complet ou simplement partiel, c’est un cercle ou un arc de cercle blanc ou grisâtre situé à la périphérie de la cornée. Présent dans trois quarts des cas, il n’a pas de valeur formelle pour le diagnostic d’hypercholestérolémie car on peut le voir dans d’autres hyperlipidémies, et même chez certains sujets normolipidémiques, surtout après 50 ans (gérontoxon).

■ **Xanthélasma**
Le xanthélasma est un xanthome palpébral, de coloration jaune vif, car il correspond à une infiltration cutanée de LDL, à la différence de l’arc cornéen qui correspond à un dépôt de cholestérol. Il s’observe dans 25 % des cas. Il n’y a pas de relation entre le taux de la cholestérolémie et l’étendue du

xanthélasma ou sa date d'apparition. Son évolution est capricieuse : il peut disparaître avec le traitement ou évoluer pour son propre compte. Lorsqu'il persiste, l'exérèse chirurgicale est raisonnable au bout de 6 mois de correction biologique.

■ *Xanthomes tendineux*

Les xanthomes tendineux sont très spécifiques de l'hypercholestérolémie familiale. Ils réalisent un épaississement des tendons, régulier ou non, proportionnel à l'importance de l'hypercholestérolémie. Ils apparaissent vers l'âge de 20-25 ans dans cette forme hétérozygote. Ils sont souvent accompagnés d'accès douloureux paroxystiques, les tendinites pour lesquelles, si c'est un motif de première consultation, il faut penser au diagnostic. Ils siègent, par ordre de fréquence décroissante, aux tendons d'Achille, aux tendons des muscles extenseurs des doigts et plus rarement aux tendons du triceps brachial, aux extenseurs des orteils, aux tendons rotuliens. Il est rare d'observer des xanthomes périostés sur la crête tibiale et la tubérosité tibiale antérieure, des xanthomes aponévrotiques palmaires ou plantaires ou des xanthomes viscéraux intrathoraciques ou intracérébraux. L'échographie permet de juger de leur évolution régressive sous traitement. Ils ne sont cependant pas pathognomoniques de l'hypercholestérolémie familiale puisqu'ils existent dans certaines affections rares que sont la xanthomatose cérébrotendineuse, la bétasitostérolémie ou les autres rares surcharges en stérols végétaux.

■ *Signes cardiovasculaires*

Les signes cardiovasculaires traduisent les complications athéromateuses. L'examen physique peut retrouver des souffles artériels ou orificiels. L'atteinte artérielle n'a pas de spécificité par rapport à l'athérome banal en dehors de sa date d'apparition, d'autant plus précoce que la surcharge en LDL est importante, pouvant débuter dès 30 ans, et de sa fréquence, quatre fois plus que dans la population générale. Par ordre de fréquence décroissante, les territoires atteints sont les territoires coronarien, cérébrovasculaire, les artères des membres inférieurs, l'artère mésentérique. On observe 5 % d'infarctus myocardique avant 30 ans, 20 % à 40 ans, 50 % à 50 ans, 85 % à 60 ans. La mortalité vasculaire est sévère dans les deux sexes. Les contrôles paradiagnostics par l'échotomographie des artères, l'effet doppler, l'ECG d'effort, doivent s'efforcer de détecter la maladie vasculaire avant son expression clinique. Les angiographies préciseront alors les lésions.

■ *Examens biologiques*

Les examens biologiques montrent une cholestérolémie à 280-450 mg/dL (7,25-11,5 mmol/L), un cholestérol des LDL à 170-400 mg/dL (4,4-10,5 mmol/L). Le sérum est clair, les triglycérides normaux, l'APO B au double de la normale (130-250 mg/dL). L'électrophorèse des lipoprotéines est sans utilité diagnostique. Les anomalies lipidiques sont d'une grande stabilité en dehors des traitements. Les taux du cholestérol des HDL sont en principe normaux.

■ *Renseignements familiaux*

Les renseignements familiaux sont très importants à considérer et la construction de l'arbre généalogique est un temps essentiel de l'observation. Les renseignements sont parfois directement accessibles. Bien souvent, il faut partir à la recherche des renseignements familiaux et aller jusqu'à déclencher une enquête biologique au moins dans la fratrie, les ascendants et les enfants. On retrouve le caractère autosomique dominant de la transmission : un des deux parents est transmetteur et atteint d'une forme analogue à celle du propositus, l'autre parent est indemne. Dans la fratrie et dans la descendance, un nombre égal de sujets atteints et de sujets indemnes est observé, dans les deux sexes.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

■ *Xanthomes cutanés*

Les xanthomes cutanés apparaissent précocement. Ils sont d'abord plans, puis prennent du relief avec le temps. Jaunes vifs, ils deviennent rouges au centre quand ils sont volumineux. Leur siège est extrêmement variable s'ils sont abondants. Commencant en général aux faces d'extension des genoux et des coudes, aux doigts, sur les plis de flexion, et en particulier sur les commissures interdigitales, au pli interfessier, à la face antérieure des poignets ou à la face postérieure des chevilles. Leur évolution se fait spontanément vers l'aggravation progressive, tandis que sous traitement la régression est habituelle à condition d'atteindre un abaissement de la cholestérolémie au-dessous de 300 mg/dL (7,7 mmol/L), ce qui est maintenant possible, soit avec un traitement médicamenteux multiple, soit avec l'anastomose portocave ou les LDL aphérèses. Les autres dépôts possibles sont l'arc cornéen et le xanthélasma. Les xanthomes tendineux sont constants mais d'apparition plus tardive que les xanthomes cutanés, vers la deuxième décennie de la vie, plus tôt que dans la forme hétérozygote.

■ *Athérome redoutable*

L'athérome redoutable par sa précocité touche la portion initiale de l'aorte, entraînant une sténose valvulaire aortique et envahissant les ostia des coronaires. L'expression clinique de cette atteinte peut revêtir tous les aspects de l'insuffisance coronarienne et du rétrécissement aortique. Dans un tel tableau, l'exploration coronarographique est de règle et doit être réalisée le plus tôt possible. Spontanément, la maladie coronarienne était responsable de la létalité constante avant 25 ans.

■ *Signes biologiques*

Les signes biologiques montrent une cholestérolémie supérieure à 600 mg/dL (15,5 mmol/L) qui peut atteindre 1500 mg/dL (39 mmol/L). Le cholestérol des LDL dépasse 550 mg/dL (14 mmol/L). Les triglycérides sont normaux ou parfois discrètement élevés, le cholestérol des HDL est souvent abaissé, l'APO B est à quatre fois la valeur normale, la Lp (a) est augmentée.

■ *Enquête familiale*

L'enquête familiale retrouve classiquement une hypercholestérolémie familiale chez les deux parents. L'anomalie du récepteur ou de son gène n'est pas obligatoirement la même chez les deux parents, sauf dans le cas fréquent de consanguinité. La détermination du type de la mutation du gène du récepteur des LDL sur l'étude de l'ADN est possible, permettant de repérer les vrais homozygotes avec une mutation identique sur les deux allèles ou une mutation différente (doubles hétérozygotes).

Hypercholestérolémie essentielle pure

Elle est beaucoup plus fréquente et ne comporte pratiquement pas de dépôt de cholestérol en dehors d'un arc cornéen inconstant. Les complications vasculaires par contre sont présentes mais moins précoces, moins diffuses que dans l'hypercholestérolémie familiale. L'enquête familiale peut retrouver la même situation que dans l'hypercholestérolémie familiale, plus souvent une transmission moins stéréotypée avec d'autres types d'hyperlipoprotéïnémies dans la famille.

La biologie montre un sérum clair, un cholestérol élevé (250-320mg/dL, 6,45-8,30 mmol/L), une APO B élevée, des triglycérides normaux. Les valeurs à partir desquelles une hypercholestérolémie doit être prise en charge et traitée ont été recommandées par des conférences de consensus internationales. Les recommandations françaises recommandent de traiter un adulte à partir du taux de 220 mg/dL (5,7 mmol/L) de cholestérol total et de 160 mg/dL (4,1 mmol/L) de cholestérol des LDL. Mais l'analyse des facteurs de risque athérogènes associés à l'hypercholestérolémie peut conduire à moduler la prise en charge, avec une plus grande agressivité thérapeutique en cas de facteurs de risque multiples.

● *Hypertriglycéridémies endogènes (type IV)*

Forme majeure

■ *Signes cliniques*

Les signes cliniques peuvent associer des troubles digestifs : diarrhée, douleurs abdominales fréquentes, vagues, diffuses à tout l'abdomen, ou localisées à l'hypocondre droit ou gauche, qui peuvent être dues à la stéatose hépatique, à la rapidité d'installation d'une hépatomégalie, à la stéatose splénique ou plus grave, à un infarctus de la rate. Surtout elles peuvent traduire une complication pancréatique. En fait, le plus souvent la symptomatologie fonctionnelle est absente ou difficile à rapporter à son origine, et c'est la découverte fortuite d'un sérum lactescent qui révèle l'affection. L'examen physique montre l'hépatomégalie, assez fréquente, mousse, elle a tous les caractères d'une surcharge stéatosique, la splénomégalie inconstante.

■ *Xanthomatose éruptive*

La xanthomatose éruptive est le seul dépôt cutané de lipides que l'on peut observer dans cette variété. Elle n'est pas spécifique car on l'observe également dans l'hyperchylomicronémie. Il s'agit de vésicules de petite taille, de coloration jaune vif, non inflammatoires, non douloureuses, non

prurigineuses, qui évoluent rapidement vers une disparition sans séquelle lorsque l'hyperlipidémie régresse. Elles siègent avec prédilection au niveau du thorax, des flancs, de la face antérieure des genoux, postérieure des coudes, au niveau des fesses. La lipémie rétinienne est une vision directe de la lactescence du sérum au fond d'œil. Il existe une surcharge adipeuse dans les formes pléthoro- ou glucidodépendantes, mais dans la forme alcoolodépendante, il n'y a pas d'excès pondéral.

■ **Complication majeure**

La complication majeure est la pancréatite aigüe, parfois révélatrice ; tous les degrés de gravité peuvent être observés depuis la pancréatite oedémateuse, assez vite régressive, bien objectivée par l'échographie ou la tomodensitométrie abdominale, jusqu'à la gravissime pancréatite aigüe hémorragique, souvent léthale rapidement ou après une longue évolution émaillée par des complications de faux kystes du pancréas. La pancréatite survient à l'acmé de la poussée lipémique. À l'origine de celle-ci il faut rechercher une cause déclenchante, surtout un écart de régime, parfois le rôle des estrogènes et en particulier la grossesse.

■ **Complications athéromateuses**

Les complications athéromateuses sont assez exceptionnelles mais on peut voir des accidents vasculaires à type de thrombose ou d'embols. La maladie athéromateuse est un peu plus fréquente dans les formes glucidodépendantes et intéresse plutôt les artères des membres inférieurs que le territoire coronarien.

■ **Biologie**

La biologie est caricaturale, montrant une surcharge considérable en VLDL. Le sérum est lactescent et au test de décantation, les VLDL ne flottent pas. Les TG peuvent dépasser 10 000 mg/mL (110 mmol/L). La composition des VLDL, qui contiennent 1/5 de cholestérol, explique que cette importante surcharge entraîne une hypercholestérolémie qui peut atteindre et dépasser 2 000 mg/dL (52 mmol/L). L'électrophorèse des lipoprotéines montre la surcharge en VLDL, d'ailleurs souvent associée à des chylomicrons. Les autres paramètres lipidiques sont difficiles à déterminer car la lactescence du sérum gêne tous les dosages néphélométriques. Les enzymes hépatiques et pancréatiques témoignent, s'ils sont élevés, des complications suivantes : stéatose hépatique ou pancréatite.

■ **Cas familiaux**

D'autres cas familiaux sont possibles mais très inconstants. Les antécédents familiaux de diabète non insulino-dépendant ont de la valeur.

■ **Enquête alimentaire**

L'enquête alimentaire est très importante pour le traitement : ces hypertriglycéridémies massives se séparant en hypertriglycéridémies glucidodépendantes, pléthorodépendantes, ou alcoolodépendantes.

Type IV

Le type IV mineur est d'une très grande fréquence et correspond à une surcharge de VLDL modérée.

■ **Signes cliniques**

Les signes cliniques sont pratiquement absents, limités à un inconstant arc cornéen. Il n'y a pas de pancréatite aigüe. Les complications vasculaires observées sont surtout des anomalies artérielles discrètes dépistées au doppler ou à l'échographie des artères superficielles, chez les patients âgés de plus de 50 ans ayant parallèlement une anomalie de la glycorégulation. Mais d'autres types de complications vasculaires sont possibles, athéromateuses, dans d'autres territoires, ou à type de thrombose avec des artères apparemment saines sur les artériographies. Elles sont plutôt plus fréquentes que dans le type IV majeur ; ceci peut être expliqué par la limite assez imprécise entre type IV mineur et hyperlipidémie mixte qui est un grand fournisseur de complications vasculaires.

■ **Signes biologiques**

Les signes biologiques comportent une élévation des triglycérides inférieure à 500 mg/dL (5,70 mmol/L), un cholestérol normal, le sérum est à peine opalescent, l'électrophorèse montre la surcharge de la bande des prébétalipoprotéines. L'APO B est soit normale, soit élevée. L'enquête familiale doit toujours être réalisée, mais le caractère héréditaire de l'anomalie lipidique est inconstamment retrouvé.

● **Hyperlipidémies mixtes (type IIb, type III)**

Il s'agit d'une des hyperlipidémies athérogènes les plus fréquentes. Rarement exprimée chez l'enfant, ou alors sous forme d'une hypercholestérolémie pure, c'est typiquement un trouble métabolique de l'adulte. La symptomatologie clinique, lorsqu'elle existe, reproduit, a minima, les signes des hypercholestérolémies pures et les signes des hypertriglycéridémies.

Type IIb

■ **Signes cliniques**

Les signes cliniques sont : les troubles digestifs, l'obésité, l'arc cornéen souvent terne, grisâtre, plutôt complet que partiel, le xanthélasma assez fréquent.

■ **Complications vasculaires**

Les complications vasculaires sont d'une grande fréquence, dépassant 68 % des sujets atteints d'hyperlipidémie mixte. Deux types de complications sont observées, les unes athéromateuses, souvent diffuses à plusieurs territoires avec deux localisations prédominantes, coronarienne et les membres inférieurs. Les autres à type de thrombose, faisant sans doute intervenir un trouble de la coagulation associé à l'hyperlipidémie, dont la nature n'est pas connue. On retrouve cependant une augmentation de certains inhibiteurs de la fibrinolyse, corrélée au taux des triglycérides. À la différence des hypercholestérolémies, il n'y a pas de proportionnalité entre les taux des lipides et le risque de complication : les formes les plus discrètes peuvent se compliquer même précocement.

■ **Biologie**

La biologie montre une élévation parallèle du cholestérol et des triglycérides, le sérum est opalescent, le cholestérol des HDL est souvent bas, l'APO B élevée. L'électrophorèse des lipoprotéines

montre la variété de lipoprotéine qui est en surcharge, en général une double surcharge en LDL et VLDL réalisant le type IIb. La variabilité des chiffres de cholestérol et de triglycérides caractérise les hyperlipidémies mixtes qui peuvent revêtir transitoirement des aspects de type IIa ou de type IV. La répétition des analyses est ici tout particulièrement souhaitable.

■ **Enquête familiale**

L'enquête familiale est parfois démonstratrice d'une transmission autosomique dominante mais c'est moins constant que dans l'hypercholestérolémie familiale.

■ **Type III**

La dysbétalipoprotéinémie ou type III est une variété rare d'hyperlipidémie mixte.

■ **Signes cliniques**

Les dépôts extravasculaires de cholestérol sont là encore le plus fréquemment représentés par l'arc cornéen et le xanthélasma. Les xanthomes tubéreux sont caractéristiques des hyperlipidémies de type III. Leur aspect est celui d'une lésion très en relief, boursoufflée, rougeâtre, la coloration jaune initiale ayant souvent disparu. Le siège de prédilection est juxta articulaire, aux coudes, aux genoux, aux doigts. L'évolution est chronique : ils disparaissent sous l'effet du traitement de l'hyperlipidémie en quelques mois. Le syndrome des plis palmaires est très caractéristique de l'hyperlipidémie de type III : c'est un xanthome plan, ou parfois en relief qui souligne les plis palmaires d'une coloration jaune vif. L'hépatomégalie, ou rarement la splénomégalie, peuvent être observées. La surcharge pondérale est fréquente.

■ **Signes vasculaires**

Les signes vasculaires sont de même nature que ceux des autres hyperlipidémies mixtes.

■ **Biologie**

Le cholestérol et les triglycérides sont plus élevés que dans l'hyperlipidémie mixte habituelle, dépassant des taux de 350 mg/dL pour le cholestérol et pour les triglycérides. Des examens particuliers sont nécessaires pour détecter la surcharge en IDL : l'électrophorèse montre une *broad betalipoproteine*, l'ultracentrifugation permet de mesurer les IDL (lipoprotéines de densité intermédiaire) en surcharge, et l'étude du phénotype des APO E retrouve le phénotype E2E2 caractéristique.

Lipoatrophie partielle des membres inférieurs

Il existe une variété particulière d'obésité que l'on peut voir reliée à l'hyperlipidémie mixte (ainsi d'ailleurs qu'à l'hypertriglycéridémie endogène) : c'est une obésité avec lipodystrophie. Dénommée « syndrome X » par les auteurs anglo-saxons, « obésité androïde » en France, c'est un syndrome génétique dont on ne connaît pas le défaut métabolique exact et dont la transmission semble plutôt dominante. Il concerne plus souvent la femme (où il est peut-être mieux reconnu en raison de son opposition à l'obésité gynoïde habituelle).

■ **Signes cliniques**

La répartition tronculaire de la graisse sous-cutanée est prédominante, avec un pannicule adipeux important au cou, au thorax, associé à une hypertrophie mammaire, et à l'abdomen. Il existe un effacement de la taille et le rapport taille/hanche est supérieur à l'unité (valeur limite supérieure : 0,80 chez la femme, 0,95 chez l'homme). Au niveau des membres, la distribution des graisses est surtout proximale à la face supéro-interne des bras et à la face antéro-interne de la partie haute des cuisses, contrastant avec l'absence de surcharge graisseuse sous-cutanée au niveau du reste des membres. L'ensemble donne un aspect de « gros tronc sur des jambes grêles ». L'importance de la surcharge pondérale est variable de 10 à 30 % et plus. Des explorations tomodensitométriques montrent une augmentation de la graisse viscérale. Il existe une hypertension artérielle. Certaines formes peuvent comporter un acanthosis nigricans (épaississement kératosique de la peau avec pigmentation siégeant surtout au niveau du cou, des aisselles et de la ceinture) que l'on retrouve dans d'autres syndromes d'insulinorésistance. Ce syndrome s'accompagne d'antécédents familiaux de lipodystrophie de même type, souvent de pathologie athéromateuse et éventuellement d'antécédents familiaux diabétiques.

■ **Biologie**

Les désordres biologiques sont fréquents et concernent les lipides réalisant une hyperlipidémie mixte ou une hypertriglycéridémie de type IV, les glucides avec un diabète patent ou une intolérance aux hydrates de carbone. L'insulinorésistance semble le facteur biologique causal. Le défaut métabolique de ce syndrome n'est pas connu.

Signalons encore dans les modifications du tissu adipeux, les tableaux plus rares de la lipomatose disséminée et le syndrome de Launois-Bansaude qui s'accompagnent assez inconstamment d'hyperlipidémie mixte ou d'hypertriglycéridémie de type IV.

● **Hyperchylomicronémies (type I, type V)**

Les surcharges isolées en CHYLO ou associées en CHYLO et en VLDL sont des affections très exceptionnelles de l'enfant.

Signes cliniques

Les signes cliniques des hyperchylomicronémies et des HTG endogènes majeures sont analogues ; la principale différence clinique réside dans l'âge de révélation de l'affection, chez l'adulte pour les HTG endogènes, chez l'enfant pour les hyperchylomicronémies primaires. Le tissu adipeux a un développement variable en fonction de l'étiologie. Dans l'hyperlipidémie de type I, toute surcharge adipeuse est absente, et les sujets atteints sont maigres. Dans le type V, on observe parfois une discrète surcharge pondérale.

Complications athéromateuses

Totalement absentes dans le type I, elles sont, sinon fréquentes du moins possibles dans le type V.

Complication

La complication dominante est la pancréatite : comme dans l'hypertriglycéridémie endogène, sa survenue est conditionnée par l'hyperlipémie. Le

risque de pancréatite récidivante est plus élevé en raison des plus grandes difficultés de correction de l'hypertriglycéridémie.

Biologie

L'hypertriglycéridémie est en règle massive (1 000 à 10 000 mg/dL, 11-110 mmol/L), l'hypercholestérolémie existe dans le type V mais non dans le type I, la décantation du sérum au froid permet de visualiser les lipoprotéines en surcharge. L'étiologie est recherchée par les études de l'activité de la lipoprotéine-lipase et triglycéride-lipase hépatique.

● **Hypoalphalipoprotéinémies**

L'hypoalphalipoprotéinémie est de diagnostic purement biologique et ne peut être reconnue que par la mesure de l'HDL cholestérol ou le dosage de l'APO A1. On considère pathologiques pour l'HDL cholestérol, les valeurs inférieures à 40 mg/dL (1,05 mmol/L) chez l'homme, 45 mg/dL (1,16 mmol/L) chez la femme. Cette hypoalphalipoprotéinémie peut être d'importance moyenne (entre 20 et 40 mg/dL) : c'est la majorité des cas lorsqu'il existe un facteur d'environnement à la baisse des HDL : hypertriglycéridémie endogène, hyperlipidémie mixte, obésité, tabagisme, insuffisance rénale chronique. Plus rarement il peut s'agir d'un effondrement de cette lipoprotéine avec des valeurs d'HDL cholestérol inférieures à 10 mg/dL. Dans ce cas il s'agit soit d'un obstacle majeur de la synthèse comme dans les grandes hypertriglycéridémies massives, dans l'insuffisance hépatique grave soit, d'une anomalie génétique (mutation de l'APO A1, maladie de Tangier, *fish-eye disease*, déficit en LCAT). L'enquête familiale s'impose dès qu'un facteur étiologique évident n'est pas retrouvé.

● **Surcharge en lipoprotéine a**

Elle n'a pas d'expression clinique. Elle peut être évoquée sur l'électrophorèse des lipoprotéines montrant une bande de préβtalipoprotéine excessive qui contraste avec l'absence d'hypertriglycéridémie. On doit alors demander spécifiquement ce dosage qui est immunonéphélométrique. La valeur limite haute est de 35 mg/dL. Il faut rechercher ce facteur de risque athérogène en présence d'une maladie cardiovasculaire ischémique survenant précocement, sans facteur de risque apparent. Il est moins utile de le connaître lorsque existe un autre facteur d'athérome, sauf en cas de discordance entre une maladie athéromateuse diffuse et/ou évolutive contrastant avec le caractère modeste des facteurs de risque. Un seul dosage suffit. La découverte d'une telle anomalie doit provoquer une enquête familiale.

Tels sont les signes cliniques et biologiques des dyslipoprotéinémies. Il ne faut pas négliger la valeur d'alarme des signes cliniques mais aussi leur signification évolutive : la disparition des dépôts extravasculaires de cholestérol que s'efforce d'obtenir le traitement normolipidémiant a une valeur indicatrice certaine sur la protection cardiovasculaire que l'on apporte au patient.

**DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :
DYSLIPIDÉMIES SECONDAIRES**

● **Rénales**

Syndrome néphrotique

Le syndrome néphrotique comporte une hyperlipidémie secondaire, dont l'évolution suit celle de la protéinurie, avec élévation de toutes les classes de lipoprotéines. Il n'y a pas de dépôt extravasculaire de cholestérol dans cette hyperlipidémie acquise. La formule lipidique est celle d'un type IIa ou IIb avec une hypercholestérolémie parfois considérable. C'est lorsque le syndrome néphrotique est permanent, donc en cas de résistance au traitement, que se pose la question du caractère athérogène ou thrombotique de ce symptôme.

Insuffisance rénale chronique et hémodialyse

L'urémie chronique s'accompagne d'hypertriglycéridémie chez 60 à 80 % des patients. C'est une surcharge pure en VLDL, réalisant une hypertriglycéridémie mineure, acquise, apparaissant à un stade avancé de l'insuffisance rénale, sans relation avec la nature de la néphropathie, ni avec les autres conséquences de l'insuffisance rénale. Elle persiste lors de l'épuration extrarénale, seule la transplantation est capable de la faire disparaître. Elle est cliniquement silencieuse et son rôle dans la genèse des complications athéromateuses propres à ce terrain est probablement important en raison du caractère permanent de cette situation et de son association fréquente à d'autres risques athérogènes (HTA).

● **Hépatiques**

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique avancée effondre les lipoprotéines et notamment les HDL. Par contre l'alcoolisme chronique modéré s'accompagne d'un taux élevé d'HDL mais surtout d'APO A2, en principe sans intérêt protecteur pour l'athérome.

Cholestase

La cholestase peut réaliser une grande hypercholestérolémie avec importante élévation des phospholipides. C'est seulement en l'absence d'ictère que cette hyperlipidémie peut poser des problèmes diagnostiques comme dans la cirrhose biliaire primitive, d'autant que peuvent exister des dépôts xanthomateux. La lipoprotéine en surcharge dans la cholestase est une lipoprotéine anormale, la LpX qui ne contient pas d'APO B. Le taux circulant de l'APO B est normal.

● **Endocriniennes**

Diabète sucré

Au cours du diabète sucré les anomalies lipidiques sont fréquentes. Il faut distinguer les hypertriglycéridémies endogènes glucidodépendantes déjà vues, des hyperchylomicronémies majeures, seules véritablement secondaires à la carence insulinaire et contemporaines de certaines acidocétoses

diabétiques. Elles sont régressives avec l'insulinothérapie. À distance d'une telle lipémie, et sous insuline, les taux lipidiques sont souvent normaux.

Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie donne surtout une hypercholestérolémie, parfois une hyperlipidémie mixte voire un type III. La réversibilité est complète sous thyroxine. Si ce n'est pas le cas, une association de l'hypothyroïdie à une hyperlipidémie idiopathique doit être envisagée.

Hypercorticisme, acromégalie, hypopituitarisme, anorexie

L'hypercorticisme, l'acromégalie, l'hypopituitarisme et l'anorexie mentale peuvent s'accompagner d'hyperlipidémie secondaire.

● **Maladies générales**

Certaines maladies générales comme le lupus érythémateux, la périartérite noueuse s'accompagnent d'une hyperlipidémie mixte modérée. Le syndrome immunodéficientaire acquis entraîne dans plus de la moitié des cas une hypertriglycéridémie endogène modérée.

● **Médicamenteuses**

Les causes iatrogènes d'hyperlipidémie sont nombreuses. Certains traitements peuvent être retirés et le risque est donc limité. C'est le cas du traitement de l'acné par les rétinoïdes, des antihypertenseurs bêtabloquants ou diurétiques qui peuvent être substitués, des inhibiteurs de la synthèse du cortisol. La corticothérapie est responsable (comme l'était l'hypercorticisme) d'une hyperlipidémie mixte. Au cours des traitements immunosuppresseurs des transplantés, cette complication est problématique, en particulier chez les greffés cardiaques dont le risque majeur est l'athérome du greffon.

Les estroprogestatifs ont une action complexe car il faut distinguer les doses physiologiques d'hormones naturelles (traitement de la ménopause) qui élèvent le cholestérol des HDL et abaissent le cholestérol des LDL, et les doses freinatrices avec des dérivés de synthèse (utilisés dans la contraception) qui en général élèvent les HDL, mais aussi les VLDL.

TRAITEMENT
DES DYSLIPOPROTÉINÉMIES [4]

● **Principes généraux du traitement**

Les buts du traitement sont de normaliser le cholestérol et les triglycérides, afin de prévenir ou retarder la maladie athéromateuse et ses complications vasculaires ainsi que les pancréatites. La prise en charge des dyslipidémies implique une grande régularité dans le traitement aussi bien diététique que médicamenteux. La surveillance régulière est nécessaire pour éviter les écarts progressifs de régime, pour dépister les effets secondaires des médicaments, pour juger de l'évolution cardiovasculaire sur des explorations

paracliniques sans attendre l'apparition des signes cliniques. Le contrôle correct des autres facteurs de risque athérogène est enfin indispensable. Le traitement est un traitement au long cours. Les fenêtres thérapeutiques sont inutiles. Il doit toujours débiter par le régime seul, déterminé par la classification du trouble, et l'on doit contrôler l'action biologique de ce traitement diététique. Le régime auquel une adhésion optimale est nécessaire doit être expliqué, vérifié, et rendu parfaitement acceptable. Si la correction est complète, le traitement diététique est poursuivi en permanence. Si la correction complète n'est pas obtenue, un traitement médicamenteux doit être ajouté : c'est une association, le régime étant poursuivi avec les médicaments.

Les buts du traitement sont :

- ✓ **normaliser cholestérol et triglycérides ;**
- ✓ **prévenir ou retarder l'athérome et ses complications vasculaires ;**
- ✓ **prévenir les pancréatites ;**
- ✓ **éviter les effets secondaires ;**
- ✓ **normaliser les autres facteurs de risque.**

Les principes du traitement sont :

- ✓ **traitement permanent ;**
- ✓ **pas de fenêtre thérapeutique ;**
- ✓ **régime seul d'abord et traitement médicamenteux associé au régime ensuite ;**
- ✓ **surveillance régulière de la tolérance clinique et biologique ;**
- ✓ **surveillance régulière de l'efficacité.**

● **Domaines d'intervention du traitement diététique**

Apport calorique global

Il doit être réduit chaque fois qu'il existe un surpoids. Lorsqu'il n'y a pas d'excès pondéral, la diététique conseillée est un régime isocalorique, équilibré de 1800 à 2 500 cal/j, en fonction de l'activité physique habituelle, comportant 40 à 50 % des calories sous forme de glucides, 30 à 40 % sous forme de lipides, 20 % sous forme de protéines.

Cholestérol alimentaire

La quantité de cholestérol alimentaire doit être réduite à moins de 300 mg/j (apport alimentaire usuel : 600 à 1 200 mg).

Répartition des acides gras

La quantité d'acides gras saturés doit être réduite à 8-10 % de la ration calorique quotidienne. Les aliments riches en graisses animales doivent être proscrits ou limités : lait et ses dérivés (beurre, fromages), graisses de la viande, abats, jaune d'œufs, charcuterie, crustacés. Les acides gras désaturés doivent se substituer à cette restriction. Il faut augmenter la quantité de graisses mono-insaturées

(C18 : 1, oléique) et polyinsaturées (dérivées de deux acides gras essentiels, l'acide linoléique et l'acide alphalinoléique que l'on trouve dans les huiles végétales dérivées du tournesol, du maïs, du soja et du colza), pour compenser la réduction des graisses entraînée par la diminution des acides gras saturés. L'apport souhaitable est de 6-8 % pour l'acide linoléique, et de 0,5 à 1 % pour l'acide linoléique. L'utilité des acides eicosapentaénoque et docosahexaénoque comme antiagrégants plaquettaires, et de façon moins certaine comme hypolipidémiants, justifie l'augmentation de la consommation de poisson et d'huiles de poisson.

Sucres et alcool

Les sucres à absorption rapide, dont l'action hyperglycémiant est la plus notable, ont un effet néfaste dans presque toutes les hypertriglycéridémies et surtout s'il existe un diabète ou une obésité. L'alcool, à l'évidence facteur causal prédominant dans les hypertriglycéridémies alcoolodépendantes, a un rôle important dans tous les types IV et les hyperlipidémies mixtes et doit être supprimé totalement dans ces situations.

Régime pauvre en graisse

Il n'y a que peu d'indication d'un régime où les graisses représentent moins de 10 % des calories totales : il est difficile à réaliser au long cours et en général néfaste dans les dyslipoprotéinémies les plus communes à cause de la prépondérance accordée aux hydrates de carbone qui aggravent les hypertriglycéridémies ; sa seule indication se retrouve dans les rares hyperchylomicronémies. La suppression des graisses de supplémentation doit être associée à la suppression des graisses intrinsèques contenues dans de nombreux aliments,

✓ **Petit déjeuner**

Café ou thé - lait demi-écrémé (150 mL) ou un yaourt nature ou fromage blanc 20 % (100 g) - pain (60 g) ou quatre biscottes - margarine de tournesol (10 g) - deux morceaux de sucre ou une orange pressée.

✓ **Déjeuner**

Crudités ou salade non limitées, assaisonnement : huile de tournesol ou d'olive (une cuillère à soupe) - viande maigre ou poisson (100 g) ou deux œufs (limités à deux par semaine) - féculents (200 g cuits) - 10 g de graisse végétale - fromage à 45 % (50 g) (une seule fois par jour) - un fruit de 150 g - pain (60 g).

✓ **Dîner**

Crudités ou salade non limitées, assaisonnement : huile de tournesol ou d'olive (une cuillère à soupe) - viande maigre ou poisson (100 g) ou deux œufs (limités à deux par semaine) - légumes verts (200 g cuits) - 10 g de graisse végétale - un fruit de 150 g - pain (60 g).

Tableau III. – Médicaments hypolipidémiants.				
Famille	Résines	Fibrates	Statines	Acide nicotinique
Nom pharmacologique	Cholestyramine	Clofibrate	Simvastatine	Acide nicotinique
Spécialité Présentation Posologie quotidienne	Questran® sachets 4 g 4-24 g	Lipavlon® capsules 500 mg 1,5-2 g	Zocor®, Lodalès® comprimés 20 mg 5-40 mg	non commercialisé préparation mag 500-2000 mg
Présentation Posologie quotidienne	Colestipol Colestid® sachets 5 g 5-20 g	Fénofibrate Lipanthyl®, Secalip® gélules 67, 200, comprimés 300 mg 67-200 mg	Pravastatine Elisor®, Vasten® comprimés 20 mg 5-40 mg	
Présentation Posologie quotidienne		Ciprofibrate Lipanor® gélules 100 mg 100 mg	Fluvastatine Lescol®, Fractal® comprimés 20, 40 mg 20-80 mg	
Présentation Posologie quotidienne		Bézafibrate Befizal® comprimés 200, 400 mg 400-600 mg	Cérivastatine Staltor® comprimés 0,3 mg 0,3 mg	
Présentation Posologie quotidienne		Gemfibrozil Lipur® comprimés 450 mg 900-1350 mg	Atorvastatine Tahor® comprimés 10, 40 mg 20-80 mg	
Surveillance clinique	colique	gastrique, biliaire, musculaire	musculaire	
Surveillance biologique	TG	transaminases CPK	CPK transaminases TG	
Précautions	interactions médicamenteu- ses	posologie réduite si insuffisance rénale		
Associations OUI	fibrates, statines	résines	résines	
Associations NON		Fibrates entre eux ; méfiance +++ avec les statines ; méfiance +++ avec ciclosporine		

réduisant ainsi notablement les possibilités d’apports de viande. Tous les dérivés du lait doivent être totalement écrémés. La ration calorique est en conséquence souvent réduite, faisant courir un risque d’amaigrissement peu souhaitable. On peut minimiser ce risque en utilisant des acides gras à chaînes moyennes.

● **Traitement médicamenteux (tableau III)**

Résines chélatrices des acides biliaires

Les résines chélatrices des acides biliaires sont des substances qui fixent les acides biliaires dans le tube digestif et stimulent la synthèse et l’activité des récepteurs. Ce sont des agents hypocholestérolémiants qui n’ont pas d’action hypotriglycéridémiante, au contraire. Ces résines sont la cholestyramine et le colestipol. La posologie varie de 8 à 32 g/j. Des effets secondaires, surtout digestifs, peuvent rendre le traitement inconfortable à cause du météorisme, de la diarrhée ou surtout d’une constipation. Une posologie très progressive est nécessaire pour faire accepter ce traitement.

Inhibiteurs de l’HMG R

Les inhibiteurs de l’HMG R sont la simvastatine, la pravastatine et la fluvastatine. Ils agissent par inhibition compétitive avec le mévalonate, substrat de l’HMG R. La réduction du cholestérol intracellulaire stimule la synthèse et l’activité des récepteurs. La posologie est de 10 à 40 mg/j. Leurs effets secondaires essentiels sont une toxicité musculaire, en fait rare mais qui demande que l’on surveille les enzymes musculaires.

Fibrates

Les fibrates utilisés sont les dérivés du clofibrate, le fénofibrate, actif à la dose de 300 à 400 mg/j, le ciprofibrate (100 mg/j), le bézafibrate (800 mg/j) et le gemfibrozil (900 mg/j). Ce sont des médicaments hypocholestérolémiants et encore plus hypotriglycéridémiants. Leurs effets secondaires sont assez nombreux quoique de faible gravité : la toxicité musculaire en cas de surdosage, hépatique, l’accroissement de la lithogénicité biliaire, la baisse de la fonction sexuelle doivent rendre vigilants au cours de ces traitements (surveillance biliaire, surveillance des transaminases et des CPK).

Autres hypolipidémiants

Les autres hypolipidémiants sont des médicaments de seconde intention. L’acide nicotinique pur n’est disponible en France que sous forme de préparation magistrale. La posologie doit atteindre très progressivement 2 à 3 g/ j. Les effets secondaires sont des *flushes* qui en limitent l’utilisation. Le tiadénol, la néomycine per os et le probucol sont des hypocholestérolémiants d’activité modérée. La vitamine E (tocophérol) est un antioxydant qui a possiblement une action antiathéromateuse propre.

● **Traitements non médicamenteux**

Il s’agit des traitements extrêmes que réclament les formes homozygotes de l’hypercholestérolémie familiale, résistantes aux médicaments. Les traitements chirurgicaux sont le court-circuit iléal,

l’anastomose portocave et la transplantation hépatique. Le traitement de choix actuel consiste en l’épuration itérative du plasma de ses LDL par des LDL aphérèses sur colonnes d’affinité chimique ou immunologique. Chez les sujets totalement déficitaires en récepteurs BE, la thérapie génique est à l’étude.

● **Indications**

Le régime des hypercholestérolémies pures agit principalement par la réduction du cholestérol alimentaire, la limitation des acides gras saturés et l’utilisation obligée d’acides gras mono-insaturés et polyinsaturés. Son efficacité est assez modérée, de l’ordre de 5 à 10 % pour la baisse du LDL C. Mais sa prescription reste indispensable pour ne pas observer une résistance à l’action des traitements médicamenteux. Le résultat du régime est parfois suffisant dans les formes mineures. Les formes moyennes et sévères nécessitent toujours l’adjonction de médicaments. Les résines sont choisies en premier à la dose que nécessite le taux de la cholestérolémie. Les inhibiteurs de l’HMG R sont réservés aux formes sévères, surtout chez l’homme et chez la femme après la ménopause, les dérivés des fibrates aux formes moyennes en cas d’intolérance aux résines. Des associations sont souvent nécessaires, soit qu’une monothérapie soit insuffisante, soit que l’on préfère donner plusieurs médicaments associés à dose faible pour minimiser les effets secondaires. Chez la femme enceinte les

Tableau IV. – Aide à la décision thérapeutique selon le niveau de risque (LDL cholestérol = cholestérol total - HDL cholestérol - triglycérides/5 ; formule fiable tant que le taux de triglycérides reste inférieur à 300 g/dL).				
Valeur du LDL cholestérol				
(les valeurs sont en mg/dL [mmol/L])				
Catégorie de patients ayant une élévation du LDL cholestérol	Valeur d'instauration du traitement diététique	Valeur cible	Valeur d'instauration du traitement médicamenteux	Valeur cible
Prévention primaire des hommes de moins de 45 ans ou femmes non ménopausées n'ayant aucun autre facteur de risque	≥ 220 (5,7)	< 160 (4,1)	pas d'indication en première intention	
Prévention primaire des hommes de moins de 45 ans ou femmes non ménopausées n'ayant aucun facteur de risque après échec de la diététique			≥ 220 (5,7) malgré une diététique suivie pendant 6 mois	< 160 (4,1)
Prévention primaire des sujets ayant un facteur de risque	≥ 160 (4,1)	< 160 (4,1)	≥ 190 (4,9)	< 160 (4,1)
Prévention primaire des sujets ayant au moins deux autres facteurs de risque	≥ 130 (3,4)	< 130 (3,4)	≥ 160 (4,1)	< 130 (3,4)
Prévention secondaire des sujets ayant une maladie coronaire patente	≥ 130 (3,4)	≤ 100 (2,6)	≥ 130 (3,4) malgré une diététique suivie pendant 3 mois	≤ 100 (2,6)

traitements médicamenteux doivent être interrompus. Chez l'enfant, seules les résines sont utilisables.

Dans les hyperlipidémies mixtes le régime a une plus grande importance : la moitié des cas peut être corrigée par une diététique bien suivie. Il est capital ici de revenir au poids idéal et le régime hypocalorique global est mis en œuvre dès qu'existe un surpoids. À poids normal, la limitation des sucres à absorption rapide, la limitation des féculents, la suppression de l'alcool seront associées à la substitution des graisses animales par les graisses végétales mono- ou polyinsaturées sans limiter l'apport lipidique global. L'étude longitudinale sous régime seul doit être relativement longue, 2 à 3 mois, avant la décision d'un traitement médicamenteux complémentaire en cas d'échec. Les dérivés des fibrates sont les médications essentielles des hyperlipidémies mixtes.

Les hypertriglycéridémies par surcharge en VLDL ou en VLDL+CHYLO sont habituellement corrigées complètement sous régime seul dans plus de 80 % des cas. Les indications de l'adjonction des médicaments doivent être l'exception. Le régime est analogue à celui des hyperlipidémies mixtes. Dans l'hypertriglycéridémie exclusivement dépendante de l'alcool, il est possible de corriger complètement la poussée d'hyperlipémie par la seule suppression de l'alcool. Lorsque le traitement médicamenteux est nécessaire, ce sont les fibrates qu'il faut utiliser, ou en cas d'échec, l'acide nicotinique.

Les hyperchylomicronémies sont une situation rare pour laquelle les traitements médicamenteux sont inopérants et qui justifie un régime pauvre en graisses, particulièrement astreignant.

● **Stratégies de prise en charge des dyslipoprotéinémies**

Les grandes études prospectives (étude de Framingham, étude prospective parisienne) ont servi

de base à la détermination des niveaux d'intervention thérapeutique. Cinq groupes de sujets à risque ont été déterminés.

■ Groupe A : cholestérol total inférieur à 200 mg/dL (5,2 mmol/L) ou inférieur à 250 mg/dL (6,5 mmol/L) sans autre facteur de risque athérogène, triglycérides inférieurs à 200 mg/dL (2,3 mmol/L) : il n'y a pas d'investigation supplémentaire à prévoir et l'on attend 5 ans pour répéter cette exploration lipidique.

■ Groupe B : cholestérol supérieur à 250 mg/dL (6,5 mmol/L) ou entre 200 et 250 mg/dL (5,2-6,5 mmol/L) associé à deux autres facteurs de risque athérogène, triglycérides inférieurs à 200 mg/dL (2,3 mmol/L) : des mesures diététiques doivent être mises en œuvre. La prise en charge des autres facteurs de risque athérogène doit être effectuée. La surveillance qui est organisée dira si, au traitement diététique, un traitement médicamenteux doit être associé secondairement.

■ Groupe C : cholestérol inférieur à 200 mg/dL (5,2 mmol/L), triglycérides compris entre 200 et 500 mg/dL (2,3-5,6 mmol/L) : après avoir recherché les diverses causes d'hypertriglycéridémies secondaires, des mesures diététiques doivent être prises.

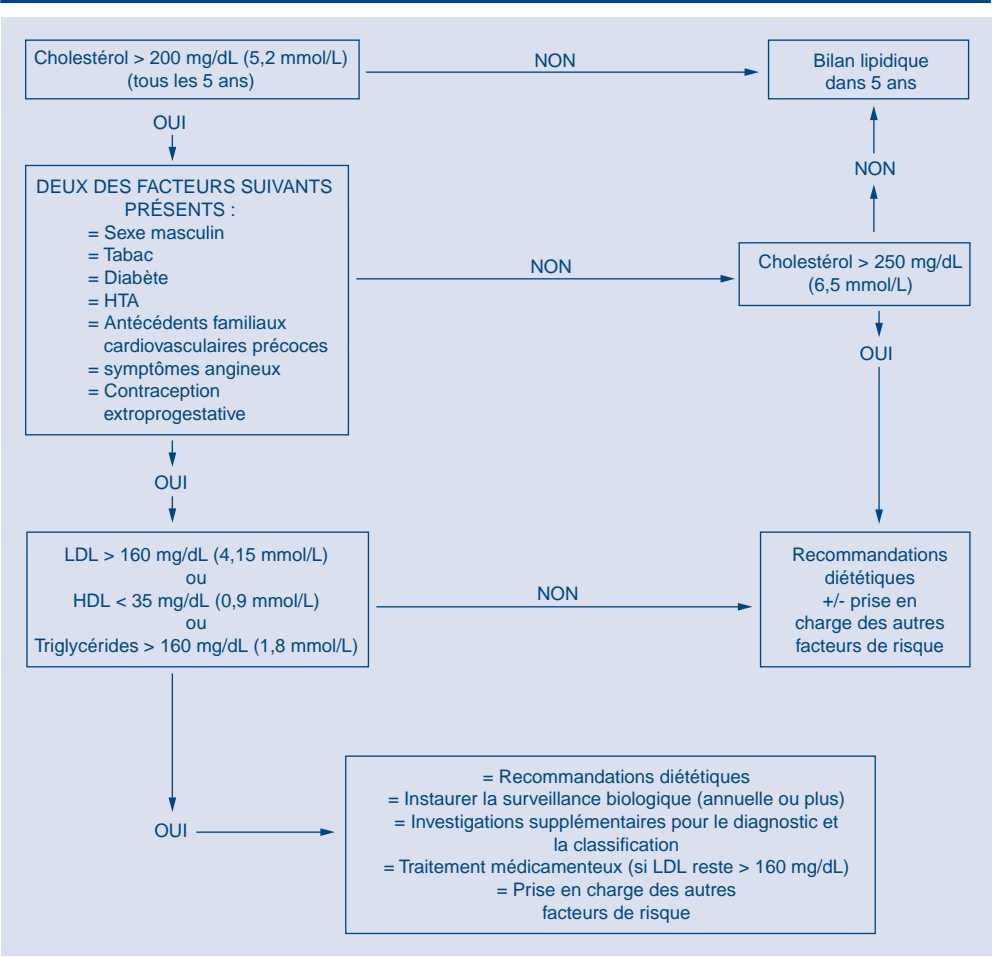
■ Groupe D : cholestérol entre 200 et 300 mg/dL (5,2-7,8 mmol/L), triglycérides entre 200 et 500 mg/dL (2,3-5,6 mmol/L). Cette situation impose le bilan des autres facteurs de risque comme en A et des hyperlipidémies secondaires comme en C. À la période de traitement diététique, succédera, lorsqu'elle est d'efficacité insuffisante, un traitement médicamenteux hypolipidémiant orienté par la classification du trouble.

■ Groupe E : cholestérol total supérieur à 300 mg/dL (7,8 mmol/L), triglycérides supérieurs à

500 mg/dL (5,6 mmol/L) : l'orientation du patient vers un centre spécialisé dans le traitement des dyslipoprotéinémies est souhaitable (tableau IV) (fig 2).

● **Résultat des études de prévention**

Après des débuts difficiles dans les années 1970, la multiplication de ces études à fini par démontrer clairement qu'il était possible de prévenir, stabiliser, voire faire régresser la maladie athéromateuse. L'analyse d'un certain nombre d'échecs anciens montre qu'il faut y mettre le prix : multiplicité de l'intervention sur les facteurs de risque, précocité et durée de l'action thérapeutique, importante dénivellation des niveaux lipidiques, ce que permettent les trois grandes classes de médicaments hypolipidémiants, résines, fibrates, statines. Il a fallu longtemps pour démontrer que l'efficacité ne concernait pas que la morbidité mais que la mortalité cardiovasculaire était réduite. La crainte d'un accroissement de la mortalité non cardiovasculaire est maintenant exclue. Les études les plus récentes ont été menées avec des statines : en prévention primaire, l'étude 4S, dans une cohorte de 4 444 sujets suivis 5,4 ans, a montré avec la simvastatine, une réduction de 42 % des événements coronariens mortels ou non mortels (111 cas au lieu de 189 dans le groupe placebo), et de 30 % de la mortalité totale (182 cas au lieu de 256 dans le groupe placebo). En prévention primaire, le traitement par la pravastatine dans l'étude WOSCOPS a réduit de 30 % les infarctus non mortels (143 au lieu de 204) dans une cohorte de 6 595 hommes âgés de 45 à 64 ans suivis pendant 4,9 ans. De nombreuses études de régression de l'athérome sont venues ces 10 dernières années confirmer les bénéfices observés dans les essais de prévention.



2 Arbre décisionnel.

CONCLUSION

Les dyslipoprotéinémies concernent près de 4 % de la population et sont au tout premier plan dans la hiérarchie des facteurs de risque d'athérome coronarien. Le rôle du médecin traitant est de

repérer les sujets à risque (antécédents personnels et familiaux de pathologie cardiovasculaire ou de trouble lipidique, existence d'un arc cornéen, existence d'un facteur majeur de risque athérogène, diabète, hypertension artérielle, tabagisme, obésité). Le dépistage est effectué par les dosages de cholestérol, triglycérides et d'HDL cholestérol. Une classification du trouble s'appuie sur le contexte

clinique, les antécédents familiaux, les dosages complémentaires des APO et si besoin de l'électrophorèse de lipoprotéines. Un bilan doit faire le compte des autres facteurs de risque athérogènes et de la situation artérielle afin d'évaluer le risque vasculaire global. Le bénéfice du traitement (la prévention vasculaire) est d'autant plus grand que le risque est élevé. C'est un traitement permanent et de longue durée qui exige une mobilisation dont le médecin traitant doit être l'artisan.

- Abréviations**
- ✓ **ACAT** : acyl Co-A cholestérol acyltransférase.
 - ✓ **ag** : acides gras.
 - ✓ **agl** : acides gras libres.
 - ✓ **ce** : cholestérol estérifié.
 - ✓ **cetp** : protéine de transfert du cholestérol estérifié.
 - ✓ **CHYLO** : chylomicrons.
 - ✓ **ct** : cholestérol total.
 - ✓ **HDL** : lipoprotéines de haute densité.
 - ✓ **HMG R** : hydroxyméthylglutaryl Co-A réductase.
 - ✓ **IDL** : lipoprotéines de densité intermédiaire.
 - ✓ **LCAT** : lécithine cholestérol acyltransférase.
 - ✓ **LDL** : lipoprotéines de basse densité.
 - ✓ **ldl r** : récepteur des LDL.
 - ✓ **lh** : lipase hépatique.
 - ✓ **lpl** : lipoprotéine-lipase.
 - ✓ **rs** : récepteur « scavenger ».
 - ✓ **tg** : triglycérides.
 - ✓ **VLDL** : lipoprotéines de très basse densité.

François Dairou : Praticien hospitalier, service d'endocrinologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : F Dairou. Hyperlipoprotéinémies, diagnostic et traitement. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-0880, 1998, 10 p

RÉFÉRENCES

[1] Assmann G. Lipid metabolism and atherosclerosis. Stuttgart : Schattauer Verlag, 1982 : 14-53

[2] Dairou F, Gennes (de) JL. Épidémiologie et génétique des hyperlipoprotéinémies athérogènes. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-368-B-10, 1989 : 1-9

[3] Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS. Disorders of lipoprotein and lipid metabolism (5th ed). In : Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS eds. The metabolic basis of inherited disease (5th ed). New-York : McGraw Hill, 1983 : 589-747

[4] Study Group, European Atherosclerosis Society. Strategies for the prevention of coronary heart disease : a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1987 ; 8 : 77-78

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

JJ MOURAD

Jusqu’à la fin des années 1960, certains médecins pensaient qu’une pression artérielle élevée était nécessaire pour pouvoir irriguer les organes vitaux chez le sujet âgé. Après les résultats des études épidémiologiques, dont la plus célèbre s’est déroulée dans la ville de Framingham aux États-Unis, il devenait évident que le risque de survenue d’un accident cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) était positivement corrélé au niveau de la pression artérielle. Le risque augmentant de manière plus importante au-delà des valeurs de 140/90 mmHg, ces valeurs ont été dès lors proposées pour définir de manière arbitraire l’hypertension artérielle. Dans un second temps, les essais thérapeutiques ont montré que l’abaissement des chiffres tensionnels permettait de réduire l’incidence des événements cardiovasculaires ^[1].

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : hypertension artérielle, risque cardiovasculaire, mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), règles hygiénodététiques, observance, HTA maligne.

INTRODUCTION

La prise en charge de l’hypertension artérielle (HTA) a ouvert la voie de la prévention cardiovasculaire car il s’agissait de traiter (de manière prolongée) un facteur de risque et non une maladie, afin de prévenir la survenue d’événements cardiovasculaires.

Cette attitude nécessite une grande rigueur dans l’établissement du diagnostic d’HTA, une conviction du médecin dans le bénéfice du traitement, une connaissance des mécanismes d’action et du maniement des différentes drogues antihypertensives et enfin, une adhésion du patient au traitement. Ce chapitre tente de répondre à l’ensemble de ces thèmes.

DÉFINITION DE L’HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Méthodes de mesure

La mesure de la pression artérielle (Pa) en consultation est à la base du diagnostic et du suivi de l’hypertendu. Chaque mesure de Pa doit répondre à des règles précises.

L’appareillage comporte un manomètre gradué, un brassard adapté à la circonférence du bras, et un stéthoscope. La taille du brassard doit être impérativement adaptée à la taille du bras du patient pour obtenir une mesure fiable. En effet, si la poche gonflable est trop étroite et/ou trop courte, la Pa est surestimée.

En pratique courante, il faut posséder au moins trois tailles de brassard différentes :

- pour l’adulte normal : largeur entre 11 et 13 cm ; longueur entre 20 et 28 cm ;

Tableau I. – Valeurs de référence proposées pour la pression ambulatoire d’après Staessen et al ^[7].

	24 heures	Activité	Repos
HTA probable (mmHg)	139/87	146/91	127/79
HTA certaine (mmHg)	149/94	157/99	137/87

HTA : hypertension artérielle.

- pour l’adulte obèse : largeur entre 16 et 20 cm ; longueur entre 32 et 42 cm ;
- pour l’enfant ou l’adulte avec un bras maigre : largeur entre 8 et 11 cm ; longueur entre 13 et 20 cm.

Le patient doit être en position couchée ou assise, bras nu. La mesure de la Pa se fait après 5 à 10 minutes de repos physique et psychique. Le bras du patient est toujours maintenu au niveau du cœur. Le brassard est dégonflé au plus vite de 2 mmHg par battement. À mesure que la pression chute, on entend les bruits de Korotkoff qui passent par cinq phases :

- phase 1 : apparition des bruits ;
- phase 2 : bruits devenant soufflants ;
- phase 3 : bruits plus nets et plus claqués ;
- phase 4 : assourdissement brutal des bruits ;
- phase 5 : disparition des bruits.

La Pa systolique (Pa_{sy}) correspond à la perception du premier bruit de Korotkoff, c’est-à-dire à la phase 1. La Pa diastolique (Pa_{dia}) correspond à la disparition des bruits de Korotkoff, c’est-à-dire à la phase 5. Les résultats sont jugés à 2 mmHg près.

Lors de l’examen initial, la prise tensionnelle est réalisée aux deux bras. S’il existe une anisotension (différence de plus de 15 mmHg) entre les deux bras, la Pa est jugée au niveau du bras où les mesures sont les plus élevées et une recherche d’une compression artérielle est réalisée. La mesure de la Pa en position debout complète l’examen. Elle

recherche une hypotension orthostatique spontanée ou favorisée par la prise de certains médicaments. Sa recherche comporte une mesure 1 minute après le lever et une deuxième mesure après 2 à 3 minutes d’orthostatisme.

Il existe certaines situations particulières où la phase 5 est impossible à déterminer. La phase 4 de Korotkoff est alors utilisée pour définir la Pa_{dia}. Ces situations se rencontrent en particulier chez l’enfant et la femme enceinte.

Mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) et automesure

La mesure de la Pa en dehors du cabinet médical apporte des informations souvent décisives pour le diagnostic de l’HTA. La MAPA permet l’enregistrement des chiffres tensionnels sur une journée. Si la technique de l’enregistrement automatique pendant 24 heures reste encore du domaine du spécialiste, la diffusion des appareils d’automesure a facilité leur prescription par le médecin généraliste.

Les valeurs obtenues sont comparées à des valeurs de référence tirées de la méta-analyse de Staessen ^[7] (tableau I).

Indications des techniques de mesure ambulatoire

Ces techniques présentent un intérêt diagnostique chaque fois que la mesure occasionnelle de la Pa ne permet pas un diagnostic précis. Elles permettent par ailleurs un suivi thérapeutique indiqué dans certaines circonstances.

Tableau II. – Classification de l’hypertension artérielle [4, 10].

Catégorie	Systolique (mmHg)		Diastolique (mmHg)
Optimale	< 120	et	< 80
Normale	< 130	et	< 85
Normale haute	130-139	ou	85-89
Hypertension grade 1	140-159	ou	90-99
grade 2	160-179	ou	100-109
grade 3	≥ 180	ou	≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140	et	< 90
sous-groupe limite	140-149	et	< 90

HTA : hypertension artérielle.
Ces valeurs normales sont définies chez l’adulte.

L’indication de la MAPA doit être posée par le spécialiste. Elle a surtout un intérêt dans l’effet « blouse blanche ». Pour les autres situations, il n’y a pas actuellement d’indication formelle.

Dans le suivi thérapeutique, sa principale indication est la résistance au traitement bien conduit.

Malgré le développement et la diffusion de ces techniques, la mesure classique de la Pa au sphygmomanomètre reste la méthode à utiliser pour établir le diagnostic d’HTA.

Définition de l’hypertension artérielle

Depuis la définition originelle de l’HTA établie par l’Organisation mondiale de la santé (OMS), différentes modifications ont été proposées, dont la plus significative a été de tenir compte, à partir de 1993, de la valeur de la Pa_{sys} au même titre de la valeur de la Pa_{dia} (tableau II).

Les chiffres tensionnels mesurés chez un enfant doivent être comparés à des valeurs de référence établies en fonction de l’âge, du sexe et de la morphologie. On parle d’HTA quand les chiffres de Pa dépassent le 95^e percentile sur la courbe rapportée à l’âge et au sexe.

ÉVALUATION INITIALE DE L’HYPERTENDU

Examen clinique de l’hypertendu

Il est le plus souvent non contributif ; mais il est indispensable car il peut orienter vers l’étiologie et le retentissement de l’HTA.

L’interrogatoire précise le contexte, les caractéristiques de l’HTA et les symptômes éventuellement présents.

L’ancienneté de l’HTA est une donnée essentielle car on sait que plus l’HTA est récente et/ou d’ascension rapide, plus la probabilité de trouver une étiologie curable est grande. Il faut s’attacher à connaître des chiffres de Pa antérieurs (service militaire, médecine du travail, grossesse, contraception orale...).

L’efficacité et les effets secondaires de traitements antihypertenseurs antérieurs sont scrupuleusement précisés.

Les symptômes ressentis possiblement imputables à l’HTA sont l’existence de céphalées, palpitations, épistaxis, bourdonnements d’oreille, « mouches volantes », nycturie, vertiges.

En réalité, tous ces signes ne sont pas spécifiques. Ils ne sont pas corrélés au niveau de Pa et sont

souvent attribués à tort à l’HTA. L’interrogatoire du patient ou du conjoint recherche également des arguments évocateurs d’un syndrome des apnées du sommeil (ronflements, pauses respiratoires, somnolence diurne).

Les symptômes en rapport avec l’HTA n’apparaissent que dans l’HTA maligne. À ce titre, ils doivent tout de même être recherchés lors de l’interrogatoire pour ne pas méconnaître le début d’une encéphalopathie hypertensive.

La recherche d’une prise de produits pouvant induire une HTA est éliminée par l’interrogatoire :

- réglisse (pastis sans alcool, chewing-gum...) ;
- œstrogènes ;
- sympathomimétiques (gouttes nasales...) ;
- anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- cocaïne ;
- traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, ciclosporine, FK 506) ;
- érythropoïétine.

Certains symptômes peuvent orienter vers une HTA secondaire :

- les antécédents uronéphrologiques : lithiase urinaire, traumatisme lombaire, infections urinaires itératives, reflux vésico-urétéral, dysurie, pollakiurie, maladie prostatique, polykystose, insuffisance rénale ;
- la triade associant céphalées, sueurs, palpitations évoquant un phéochromocytome ;
- les symptômes en rapport avec une hypokaliémie dans un contexte d’hyperminéralocorticisme : crampes, fatigabilité musculaire, syndrome polyuropolydipsique.

Stratification des patients en fonction du risque cardiovasculaire absolu (RCVA)

Quatre catégories de RCVA ont été définies (faible, moyen, élevé, très élevé) et correspondent à un risque de présenter un événement cardiovasculaire majeur à 10 ans de moins de 15 %, de 15 à 20 %, de 20 à 30 % et de plus de 30 % respectivement.

La stratification du risque tient compte du niveau tensionnel, des facteurs de risque associés et de l’atteinte des organes cibles.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique découle naturellement de l’évaluation du patient en termes de risque cardiovasculaire et de pronostic. Les tableaux III et IV permettent au clinicien de déterminer :

Facteurs de risque principaux (utilisés pour la stratification) :

- âge (homme > 55 ans, femme > 65 ans) ;
- histoire familiale de décès cardiovasculaire prématuré (femme < 65 ans ; homme < 55 ans) ;
- tabagisme ;
- élévation du cholestérol total supérieur à 6,5 mmol/L ;
- diabète.

Autres facteurs de risque incitant à traiter : baisse du « high density lipoprotein » (HDL) ; élévation du « low density lipoprotein » (LDL) ; microalbuminurie chez le sujet diabétique ; obésité ; sédentarité ; élévation du fibrinogène ; intolérance au glucose ; fibrillation auriculaire ; gros buveurs ; faible niveau socioéconomique ; appartenance à un groupe (régional ou ethnique) à risque élevé.

Atteinte des organes cibles :

- existence d’une hypertrophie ventriculaire gauche électrique, échographique ou radiologique ;
- protéinurie et/ou discrète élévation de la créatininémie plasmatique ;
- existence de plaques athéromateuses sur les artères de gros et de moyen calibre (aorte, iliaques, fémorales, carotides) ;
- rétrécissement focal ou généralisé des artéριοles rétinienues.

Pathologies associées :

- existence d’une maladie cérébrovasculaire : accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, accident ischémique transitoire ;
- cardiopathies : infarctus du myocarde, angor, revascularisation coronaire, insuffisance cardiaque ;
- néphropathie diabétique ou insuffisance rénale (créatininémie > 2 mg/dL) ;
- maladie vasculaire périphérique (anévrisme de l’aorte, artérite des membres inférieurs) ;
- rétinopathie hypertensive stade III-IV.

– s’il doit instaurer immédiatement des traitements visant à corriger l’HTA et les facteurs de risque et les pathologies associés (sujets à risque élevé et très élevé) ;

– s’il doit surveiller les chiffres tensionnels et les autres facteurs de risque durant quelques semaines avant de décider l’instauration d’un traitement (sujets à risque moyen) ;

Tableau III. – Stratification du risque.

Facteurs de risque associés à l'HTA	Normale haute	Grade I	Grade II	Grade III
	PA _{sys} 130-139 et PA _{dia} 85-89	PA _{sys} 140-159 et PA _{dia} 90-99	PA _{sys} 160-179 et PA _{dia} 100-109	PA _{sys} ≥ 180 ou PA _{dia} ≥ 110
Sujet jeune sans facteur de risque	Risque faible	Risque faible	Risque moyen	Risque très élevé
Un ou deux facteurs de risque	Risque faible	Risque moyen	Risque moyen	Risque très élevé
Trois facteurs de risque	Risque moyen	Risque élevé	Risque élevé	Risque très élevé
Atteinte des organes cibles et maladies associées	Risque très élevé	Risque très élevé	Risque très élevé	Risque très élevé

RCVA : risque cardiovasculaire absolu ; HTA : hypertension artérielle ; PA_{sys} : pression artérielle systolique ; PA_{dia} : pression artérielle diastolique.
Risque faible : < 15 % RCVA à 10 ans ; risque moyen : 15-20 % RCVA à 10 ans ; risque élevé : 20-30 % RCVA à 10 ans ; risque très élevé : > 30 % RCVA à 10 ans.

Tableau IV. – Stratégies thérapeutiques initiales selon le Joint national committee (JNC) VI [9].

Pression artérielle de consultation (mmHg)	Absence de cofacteur de risque	1 ou 2 facteurs de risque associés*	Atteinte des organes cibles et/ou diabète
Normale haute 130-139/85-89	Règles hygiénodététiques	Règles hygiénodététiques	Traitement antihypertenseur
Stade 1 140-159/90-99	Règles hygiénodététiques (1 an)	Règles hygiénodététiques (6 mois)	Traitement antihypertenseur
Stade 2 et 3 ≥ 160/100	Traitement antihypertenseur	Traitement antihypertenseur	Traitement antihypertenseur

* : sans diabète, ni atteinte des organes cibles.

– s’il doit surveiller le patient sur une période plus longue avant de décider d’une stratégie thérapeutique (sujets à faible risque).

BILAN MINIMAL

Le bilan minimal chez l’hypertendu est guidé par les recommandations des experts. Il doit être effectué chez tous les patients et précéder toute instauration thérapeutique.

Le bilan minimal recommandé par l’OMS est le suivant :

- électrocardiogramme (ECG) de repos ;
- glycémie ;
- cholestérolémie ;
- kaliémie ;
- créatininémie ;
- bandelette urinaire : hématurie, glycosurie, protéinurie.

L’intérêt de ce « bilan minimal » est, d’une part d’orienter vers une cause d’HTA secondaire (rénale ou surrénalienne) par le dosage de la kaliémie, de la créatininémie, par la réalisation d’une bandelette urinaire, d’autre part de rechercher un diabète associé. L’existence d’une hypertrophie ventriculaire gauche électrique ou d’anomalies plus générales de l’ECG peut suggérer un retentissement cardiaque de l’HTA qui est confirmé par des investigations spécifiques (échographie, ECG d’effort).

Selon les recommandations des experts, il n’y a pas lieu de prescrire systématiquement une échographie cardiaque dans le bilan de l’HTA.

Hypertension artérielle secondaire

Selon les recommandations des experts, la recherche d’une HTA secondaire ne doit pas être effectuée chez tout patient hypertendu. Le texte de 1997 est le suivant : « Il n’y a pas lieu, devant une HTA légère (140 à 180 mmHg pour la systolique et/ou 90 à 105 mmHg pour la diastolique) non compliquée de l’adulte, en l’absence de signes

d’orientation cliniques ou biologiques vers une HTA secondaire, de faire en première intention des explorations radiologiques, ultrasoniques, endocriniennes ou isotopiques à visée étiologique. »

Hypertension artérielle rénovasculaire

C’est la forme la plus fréquente d’HTA secondaire. Selon les séries, elle concernait 0,5 à 3 % des HTA.

Les deux cadres étiologiques les plus fréquents sont la sténose athéromateuse de l’artère rénale, apanage du sujet âgé polyvasculaire, et la fibrodysplasie de l’artère rénale, volontiers rencontrée chez la femme jeune.

- Les signes cliniques orientateurs sont :
- existence d’une atteinte athéromateuse diffuse (cœur, carotide ou membres inférieurs) ;
 - HTA récente ou d’aggravation récente ;
 - « trop belle réponse tensionnelle » à l’administration d’un inhibiteur de l’enzyme de conversion (IEC) et d’un antagoniste de l’angiotensine II ;
 - ascension de plus de 15 % de la créatininémie, consécutive à l’administration d’un IEC ou d’un antagoniste de l’angiotensine II ;
 - hypokaliémie ;
 - existence d’un souffle paraombilical (peu sensible, peu spécifique) ;
 - œdèmes aigus du poumon chez un sujet âgé hypertendu à fonction systolique peu altérée ;
 - femme jeune sans cofacteurs de risque vasculaires (fibrodysplasie).

En présence d’arguments cliniques évocateurs, la première étape consiste à mettre en évidence une sténose serrée d’une ou plusieurs artères rénales. La seconde étape a pour but d’affirmer l’existence d’une relation de cause à effet (ou imputabilité) entre la sténose et l’HTA.

Examens visualisant la sténose

Le dépistage d’une sténose des artères rénales doit faire appel à des techniques non invasives suffisamment sensibles. Selon la disponibilité de celles-ci et selon l’expérience des opérateurs,

peuvent être proposés en première intention une échographie-doppler des artères rénales, un scanner ou une imagerie par résonance magnétique (IRM).

En raison de sa trop mauvaise sensibilité, il est raisonnable de ne plus proposer l’urographie intraveineuse dans le cadre du dépistage d’une sténose d’une artère rénale. En revanche, cet examen garde toute sa place en cas d’uropathie associée.

Examens permettant d’affirmer que la sténose est responsable de l’hypertension artérielle

On dispose de différents examens qui montrent le caractère fonctionnel de la sténose et son imputabilité dans l’élévation de la Pa.

Scintigraphie rénale au MAG 3 sensibilisée par l’administration aiguë de captopril : cet examen tend à supplanter les autres explorations. Il est en faveur d’une sténose hémodynamiquement significative s’il montre un ralentissement du traceur du côté sténosé avec image scintigraphique plus intense que du côté sain associée à une diminution et à un retard du pic d’activité.

Dosage de la rénine active de base et après administration de captopril : ce dosage est en faveur d’une sténose de l’artère rénale s’il montre une augmentation de la rénine sous captopril par rapport à sa valeur de base.

Dosage de la rénine active au niveau des veines rénales : ce dosage est en faveur d’une sténose unilatérale s’il montre un gradient de 1,5 de la rénine entre le côté sténosé et le côté sain.

Le traitement de l’hypertension rénovasculaire est la revascularisation. En première intention, elle est réalisée par un geste d’angioplastie plus ou moins accompagné de la pose d’une endoprothèse. Dans certains cas, la chirurgie est le seul recours. Une revascularisation systématique de toute sténose anatomique des artères rénales ne se justifie pas. Cette attitude permet tout au plus une modeste épargne des traitements pharmacologiques au prix d’un risque de morbidité et de complications non négligeable [6, 10].

● **Hypertension artérielle par hyperaldostéronisme primaire (HAP)**

Éléments d'orientation

La prévalence de l'HAP est méconnue, estimée à 1 % des HTA.

Le diagnostic d'HAP est suspecté devant une HTA associée à une hypokaliémie inférieure à 3,8 mmol/L, en particulier sous traitement par IEC et de principe chez toute HTA résistante. La confirmation du diagnostic repose sur le dosage de la rénine active et de l'aldostérone plasmatique. Ce dosage doit se faire après arrêt depuis au moins 1 semaine des antihypertenseurs (diurétiques, IEC, bêtabloquants, antagonistes de l'angiotensine II) et de 6 semaines pour la spironolactone. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits au long cours car ils ne modifient pas le bilan hormonal. Il convient de s'assurer d'un apport sodé suffisant dans les jours précédant les dosages, jugé sur une natriurèse supérieure à 100 mmol/j la veille de l'examen.

Il comprend une mesure de l'aldostérone et de la rénine plasmatique après 1 heure de décubitus et après 1 heure de marche, associée à un dosage de l'aldostérone urinaire sur 24 heures^[5].

Le diagnostic d'HAP est affirmé si :

- la rénine active est basse ;
- l'aldostérone est élevée dans le sang et les urines ;
- le rapport aldostérone plasmatique sur rénine active en position couchée est supérieur à 23.

Les tests de freination de la sécrétion d'aldostérone sont réalisés par l'administration aiguë de 1 mg/kg de Captopril® ou par une charge en sel.

Le bilan morphologique surrénalien repose sur le scanner.

Au total, les tests de freination couplés à l'imagerie permettent dans la plupart des cas de différencier les deux causes principales d'HAP :

- l'adénome surrénalien (adénome de Conn) dont la sécrétion d'aldostérone n'est pas freinée et qui est objectivé par le scanner si son diamètre est supérieur à 1 cm. Le traitement est chirurgical (ablation du nodule) ;
- l'hyperplasie bilatérale des surrénales correspondant à un hyperfonctionnement des deux surrénales, freinable par les tests dynamiques. Le scanner objective une hypertrophie homogène des deux surrénales. Le traitement est médical (administration d'antialdostérone).

En cas de doute, la recherche d'une latéralisation de la sécrétion d'aldostérone peut être confirmée par la réalisation d'un cathétérisme sélectif des veines surrénaliennes.

La phlébographie surrénalienne est un examen difficile peu contributif et non dénué du risque de complications locales. Il ne doit plus être systématiquement réalisé dans le même temps que le cathétérisme sélectif dans les veines surrénaliennes.

● **Phéochromocytome**

C'est une des formes les plus bruyantes d'HTA. La prévalence est estimée à 0,1 % des hypertensions. Le diagnostic de phéochromocytome est suspecté si l'HTA :

- est associée à la triade céphalées, sueurs et palpitations ;
- est récente et/ou résistante au traitement et/ou paroxystique ;

– est dans un contexte de maladie familiale (syndrome de von Hippel-Lindau, neurofibromatose de Recklinghausen, neuroendocrinopathie multiple de type IIa ou IIb).

Le diagnostic de phéochromocytome repose sur l'élévation des métanéphrines et normétanéphrines urinaires des 24 heures.

Si on ne retrouve pas cette augmentation des métanéphrines urinaires alors que la suspicion de phéochromocytome est importante, il faut réaliser un dosage lors d'une poussée hypertensive.

La normalité du dosage des métanéphrines urinaires en poussée hypertensive élimine le diagnostic de phéochromocytome.

Le diagnostic topographique repose essentiellement sur le scanner surrénalien qui permet une bonne définition de la tumeur surrénalienne. Celui-ci peut être complété dans certains cas par une scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) ou par une IRM. Les indications de ces examens sont :

- les formes extrasurrénaliennes ;
- les formes multiples ;
- les localisations métastatiques ;
- le suivi de patients déjà opérés d'un phéochromocytome ;
- les néoplasies endocriniennes multiples.

L'ablation chirurgicale permet, dans la majorité des cas, la guérison de l'HTA. Un suivi attentif et répété des patients est nécessaire car le risque de récurrence n'est pas négligeable, a fortiori en cas de lésions bilatérales ou si le phéochromocytome s'intègre dans le cadre d'une polyendocrinopathie.

● **Coarctation de l'aorte**

Le diagnostic de coarctation de l'aorte est suspecté si l'HTA s'associe à :

- une diminution, voire une disparition, des pouls fémoraux par rapport aux pouls des membres supérieurs ;
- une asymétrie tensionnelle entre les membres supérieurs et inférieurs ;
- un souffle mésosystolique maximal au troisième espace intercostal gauche et dans le dos, à gauche des apophyses épineuses ;
- une circulation collatérale.

La confirmation de coarctation aortique repose sur une exploration morphologique de l'aorte. Cette exploration peut se faire par l'échographie cardiaque, l'aortographie, le scanner ou l'angiographie-IRM.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES CHEZ LE PATIENT HYPERTENDU

● **Échocardiographie cardiaque**

L'échocardiographie est un examen performant pour apprécier le retentissement cardiaque de l'HTA. Sa réalisation lors du bilan initial et dans le suivi de l'hypertension est à discuter au cas par cas.

L'échographie cardiaque a trois principaux intérêts chez l'hypertendu :

- recherche d'une hypertrophie ventriculaire gauche ;
- appréciation de la fonction ventriculaire gauche systolique et diastolique ;
- recherche d'une cardiopathie ischémique ou valvulaire associée.

La réalisation d'une échocardiographie lors du bilan initial et dans le suivi de l'hypertension est à discuter au cas par cas. Même si l'échographie fournit des éléments pronostiques importants en permettant la détection et la quantification de l'hypertrophie ventriculaire gauche, sa réalisation ne fait l'objet d'aucune recommandation lors de la prise en charge de l'hypertendu à sa phase initiale.

Il n'y a pas lieu, quand le contrôle d'une HTA est satisfaisant et quand il n'y a pas d'hypertrophie ventriculaire gauche avérée ou de pathologie cardiaque associée, d'effectuer des échocardiogrammes.

Il paraît tout de même licite de réaliser une échographie cardiaque chez tout patient hypertendu dans la mesure où les recommandations récentes insistent sur le dépistage d'une atteinte des organes cibles. La sensibilité de l'ECG étant médiocre pour le diagnostic d'une hypertrophie ventriculaire gauche, la réalisation de cet examen permet de mieux définir le retentissement cardiaque éventuel de l'HTA. Celui-ci peut être fait lors du bilan initial ou dans le suivi ultérieur. En revanche, il n'y a pas de raison de le répéter en l'absence de signe d'appel particulier.

● **Échographie rénale et doppler des artères rénales**

Buts

L'échographie conventionnelle rénale permet de visualiser les reins. Elle recherche une anomalie de la morphologie rénale qui peut être :

- soit à l'origine de l'hypertension ;
- soit due au retentissement rénal de l'HTA avec des lésions de néphroangiosclérose.

L'examen doppler des artères rénales recherche une sténose des artères rénales. Il associe une étude en doppler couleur qui permet un repérage des différentes structures vasculaires et une étude en doppler pulsé qui permet une quantification des lésions. Il visualise également l'existence éventuelle d'un anévrisme de l'aorte abdominale.

Indications de l'échographie rénale

Une échographie rénale doit être réalisée quand il existe une insuffisance rénale sur le bilan biologique minimal initial recommandé par l'OMS chez tout hypertendu. Elle recherche l'existence de lésions pouvant expliquer l'HTA et de lésions de retentissement de l'HTA au niveau rénal.

Indications du doppler des artères rénales

L'échographie-doppler des artères rénales est devenue l'examen de référence pour la reconnaissance des sténoses de l'artère rénale. C'est l'examen à réaliser en première intention lorsqu'on suspecte une HTA rénovasculaire. Son intérêt tient au fait qu'elle est non invasive et peu onéreuse. Entre des mains expérimentées, sa sensibilité est de 80 % et sa spécificité de 90 %.

L'échographie-doppler rénale a deux limites. D'une part, elle est opérateur-dépendante, donnant des résultats subjectifs qui ne peuvent pas être

soumis au jugement d'un observateur externe ; d'autre part, elle ne peut pas être réalisée chez tous les patients en raison des difficultés techniques engendrées par une mauvaise échogénicité qui peut être due à l'obésité, au météorisme abdominal ou à des cicatrices abdominales.

● **Fond d'œil chez l'hypertendu**

Le fond d'œil a pour principal intérêt de rechercher le retentissement ophtalmologique de l'HTA. Au niveau de la rétine, l'HTA est responsable de deux types de lésions :

- artériosclérose rétinienne, qui se voit quel que soit le niveau de Pa et qui est relativement fréquente ;
- rétinopathie hypertensive, directement corrélée au niveau de Pa et ne se voyant que dans les HTA sévères ; elle est rare aujourd'hui.

Les lésions d'artériosclérose rétinienne comprennent :

- une accentuation du reflet artériolaire et un engainement artériel par épaissement de la paroi ;
- une diminution du calibre artériel ;
- un signe du croisement artérioveineux.

Les lésions de rétinopathie hypertensive comportent :

- un rétrécissement du calibre des vaisseaux ;
- des nodules cotonneux (encore appelés nodules dysoriques) liés à une ischémie rétinienne localisée par oblitération aiguë d'une artériole précapillaire rétinienne ; cette ischémie localisée entraîne l'apparition de nodules cotonneux par accumulation de matériel axoplasmique au bord de la zone ischémique ;
- des hémorragies intrarétiniennes qui sont de deux types :
 - des exsudats profonds, secs, liés à un œdème rétinien par hyperperméabilité vasculaire ;
 - un œdème papillaire lié au gonflement axonal avec accumulation de matériel au niveau de la tête du nerf optique ; c'est une urgence.

Tous ces signes ne sont pas spécifiques mais leur association fait porter le diagnostic de rétinopathie hypertensive.

Indication du fond d'œil

La réalisation d'un fond d'œil s'impose en cas :

- d'HTA sévère récemment diagnostiquée ;
- de baisse d'acuité visuelle chez un hypertendu ;
- de la coexistence d'un diabète.

Il n'y a pas d'indication à réaliser un fond d'œil dans l'HTA légère non compliquée.

TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

De nombreux essais thérapeutiques réalisés à partir des années 1950 ont permis de montrer l'efficacité des traitements antihypertenseurs dans la prévention des affections cardiovasculaires. Le bénéfice apporté par le traitement est d'autant plus net que le niveau de Pa est plus élevé et que le risque cardiovasculaire du patient est élevé. Les premiers essais ont été réalisés dans le cadre d'HTA sévères. Les suivants se sont attachés à montrer un bénéfice du traitement dans les HTA légères à modérées.

Une méta-analyse publiée en 1990^[1] a réuni les résultats des 14 essais réalisés dans l'HTA légère. Cette méta-analyse a porté sur 36 908 patients avec, comme traitement de première intention, des diurétiques plus ou moins des bêtabloquants ou des antihypertenseurs centraux comparés au placebo, avec un suivi de 5 ans.

Les résultats de cette méta-analyse ont permis de préciser que le traitement antihypertenseur permettait :

- une baisse moyenne de la Pa_{dia} de 5 à 6 mmHg ;
- une diminution significative des accidents vasculaires cérébraux de 42 % ;
- une diminution significative des coronaropathies de 14 % ;
- une diminution significative de la mortalité cardiovasculaire de 21 % ;
- l'absence de diminution significative de la mortalité par coronaropathies et de la mortalité non cardiovasculaire.

Le traitement de l'HTA légère diminue donc de façon significative le risque d'accident vasculaire cérébral et de façon moins importante, le risque de complications coronariennes.

L'HTA du sujet âgé pose un problème important de santé publique du fait du vieillissement de la population. Une méta-analyse a regroupé les résultats des sept principaux essais réalisés chez le sujet âgé^[4]. Elle a permis de mettre en évidence les conclusions suivantes :

- mortalité globale réduite de 9 % par le traitement ;
- mortalité cardiovasculaire réduite de 22 % par le traitement dont :
 - accidents vasculaires cérébraux diminués de 33 % ;
 - accidents coronariens diminués de 26 %.

Les essais thérapeutiques à large échelle avaient principalement testé l'efficacité de traitements diurétiques et bêtabloqueurs. Les autres grandes classes pharmacologiques (IEC, antagonistes calciques) ont fait plus récemment l'objet d'études pour connaître leur efficacité sur la prévention primaire des complications cardiovasculaires de l'HTA. Ces nouvelles classes entraînent un bénéfice comparable à celui observé avec les molécules plus anciennes.

Il est donc clairement établi que toutes les grandes classes d'antihypertenseurs abaissent les chiffres de Pa de façon comparable.

● **Traitement non pharmacologique**

L'objectif des règles hygiénodététiques est de faire baisser le niveau tensionnel de l'individu, de diminuer au maximum le recours au traitement pharmacologique et le cas échéant d'en tirer l'efficacité maximale, de traiter les facteurs de risque associés, de s'intégrer dans la prévention primaire de l'HTA et des facteurs de risque cardiovasculaires à l'échelle d'une population.

Arrêt du tabagisme

Le tabac entraîne une augmentation de la Pa dans les 15 à 30 minutes qui suivent la consommation d'une cigarette. Il aggrave le pronostic cardiovasculaire par un rôle indépendant de la Pa. Il faut largement inciter le patient hypertendu à arrêter de fumer. Certaines aides peuvent être utiles pour le sevrage du tabac (*patch* à la nicotine, consultation spécialisée...).

Principaux conseils à prodiguer

- **Arrêt du tabac.**
- **Réduction d'une surcharge pondérale.**
- **Consommation alcoolique modérée.**
- **Consommation de sel inférieure à 6 g/j.**
- **Augmentation des apports potassiques.**
- **Activité physique régulière (20 minutes, trois à quatre fois par semaine).**

Réduction pondérale

L'obésité est associée à une augmentation des chiffres de Pa. Cela est surtout vrai pour l'obésité de type androïde qui se manifeste par une augmentation du rapport tour de taille sur tour de hanche supérieur à 0,85 chez la femme et 0,95 chez l'homme. Entre 20 et 45 ans, le risque de développer une HTA est cinq à six fois plus important chez l'obèse que chez le sujet de poids normal.

La réduction pondérale permet d'abaisser les chiffres de Pa. Le régime constitue donc une étape primordiale dans la prise en charge de l'hypertendu obèse. Devant une HTA légère chez un patient obèse, il faut commencer par une cure d'amaigrissement pendant 3 à 6 mois qui peut suffire à normaliser la Pa avant d'envisager un traitement médicamenteux. Chez l'hypertendu traité qui présente un excès pondéral, le régime peut permettre d'alléger le traitement antihypertenseur, voire de l'arrêter.

Activité physique

Le patient sédentaire a un risque de développer une HTA de 20 à 50 % plus important que le patient pratiquant une activité physique régulière.

La pratique régulière (15 à 20 min, trois fois par semaine) d'une activité physique participe à la diminution des chiffres de Pa. Les exercices dynamiques sont conseillés (vélo, natation, *jogging*). Il suffit d'un exercice d'intensité modérée pour diminuer la Pa_{sys} d'environ 5 à 10 mmHg.

Réduction de la consommation d'alcool

L'alcool élève le niveau de Pa. Il faut donc conseiller à l'hypertendu de limiter sa consommation alcoolique à moins de 30 mL d'éthanol par jour, ce qui correspond à un quart de litre de vin ou trois quarts de litre de bière. L'alcool peut interférer avec le traitement médicamenteux et induire une résistance aux antihypertenseurs.

Réduction des apports en sodium

Une réduction modérée des apports quotidiens en chlorure de sodium aux environs de 100 mmol/j fait baisser les chiffres de Pa_{sys} d'environ 5 mmHg.

Il existe une susceptibilité individuelle au chlorure de sodium. Les sujets âgés ou de race noire sont plus sensibles à l'excès de sel que les autres.

Les patients hypertendus doivent suivre un régime modérément salé apportant environ 100 mmol/j de sel. Il ne faut pas prescrire de régime sans sel strict pour une HTA non compliquée.

Optimisation des apports en potassium

Un régime alimentaire supplémenté en potassium permet d'abaisser les chiffres de Pa. Une alimentation riche en potassium est donc souhaitable chez les patients hypertendus.

Les aliments contenant du potassium sont les viandes, les poissons, les œufs, le lait, les haricots, les lentilles, les pois secs, les pommes de terre, les châtaignes, les dattes, les fruits secs, les épinards, les amandes, les noisettes, les germes de blé et le lait écrémé en poudre.

Les sels potassiques doivent être utilisés avec prudence, notamment chez les sujets âgés ou chez les patients traités par des diurétiques épargneurs de potassium ou des IEC afin d'éviter tout risque d'hyperkaliémie.

● Stratégie d'utilisation des antihypertenseurs

Vingt-cinq pour cent des consultations chez le cardiologue et 15 % chez le généraliste sont en rapport avec l'HTA. L'instauration d'un traitement antihypertenseur est une pratique relativement courante dans l'exercice médical. Le choix d'un antihypertenseur doit toujours être bien réfléchi, la molécule prescrite étant par la suite donnée pendant de nombreuses années.

● Principes généraux du traitement antihypertenseur

Appliquer les règles hygiénodététiques

La prise en charge de l'HTA commence par la mise en place de mesures non pharmacologiques.

Ces règles hygiénodététiques sont poursuivies pendant 3 mois avant d'envisager un traitement médicamenteux. Chez certains patients ayant une HTA limite, elles peuvent suffire à normaliser les chiffres de Pa. Chez d'autres, la mise en route d'un traitement antihypertenseur est nécessaire pour normaliser la Pa. Mais dans tous les cas, l'observance des mesures non pharmacologiques est fondamentale.

Prescription d'un antihypertenseur

Le choix de l'antihypertenseur se fait en fonction :

- des recommandations internationales ;
- du terrain et d'éventuelles pathologies associées ;
- des habitudes du prescripteur.

Monothérapie initiale

On débute en général un traitement antihypertenseur par une monothérapie ou par une plurithérapie faiblement dosée ayant l'indication en première intention. Pour les monothérapies, l'une des cinq classes pharmacologiques suivantes est utilisée :

- bêtabloquants ;
- diurétiques ;
- antagonistes calciques ;
- IEC ;
- antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II.

Ces cinq classes pharmacologiques ont une efficacité comparable sur la baisse des chiffres de Pa. Récemment, l'implication des alphabloquants dans l'observation d'un sur-risque d'insuffisance cardiaque a fait retirer cette classe thérapeutique des recommandations thérapeutiques de première intention.

La monothérapie permet habituellement une normalisation des chiffres tensionnels chez 50 à 70 % des hypertendus.

En cas d'inefficacité totale de la monothérapie initiale, il est recommandé de l'arrêter et de lui substituer un produit appartenant à une autre classe. C'est la stratégie de la monothérapie séquentielle. On peut essayer ainsi différentes classes pharmacologiques en monothérapie avant d'avoir recours à une association. Cette stratégie permet de n'utiliser qu'une seule molécule et donc de limiter les effets secondaires et d'accroître l'observance du traitement.

En cas d'efficacité partielle de la monothérapie initiale, il convient d'adjoindre une molécule d'une autre classe plutôt que d'augmenter les doses du médicament initial. Cette association d'antihypertenseurs permet de contrôler les chiffres tensionnels de 70 à 90 % des patients. Par ailleurs, cette stratégie diminue la survenue de certains effets secondaires dose-dépendants (trouble de la kaliémie sous diurétiques, *flush* et œdème sous antagonistes calciques).

Les associations à privilégier pour leur synergie d'action sont les suivantes :

- bêtabloquant + diurétique ;
- IEC + diurétique ;
- antagoniste calcique + bêtabloquant ;
- IEC + antagoniste calcique.

Il existe des associations d'antihypertenseurs à doses fixées qui permettent une prise médicamenteuse unique contenant plusieurs principes antihypertenseurs.

À l'inverse, certaines associations d'antihypertenseurs sont déconseillées car elles augmentent le risque d'effets secondaires :

- IEC + diurétique épargneur de potassium : risque accru d'hyperkaliémie ;
- bêtabloquant + vérapamil : risque accru de troubles conductifs ;
- bêtabloquant + diltiazem : risque accru de troubles conductifs ;
- alphabloquant + antagoniste calcique : risque accru d'hypotension orthostatique.

En cas d'échec de la bithérapie antihypertensive, il convient de rechercher une cause à la résistance au traitement antihypertenseur :

- mauvaise observance ;
- fausse résistance : intérêt de la MAPA ou de l'automesure tensionnelle pour dépister un effet « blouse blanche » ;
- HTA secondaire ;
- interaction médicamenteuse.

Ce n'est qu'après avoir éliminé ces différentes étiologies qu'une trithérapie peut être initiée.

Choix du traitement antihypertenseur en fonction de la pathologie associée

Le sujet hypertendu présente souvent une ou plusieurs pathologies. Le choix du traitement antihypertenseur doit en tenir compte.

- **HTA associée à une insuffisance coronarienne**
 - Angor d'effort : privilégier les bêtabloquants ou les antagonistes calciques.

- Angor spastique : privilégier les antagonistes calciques.

- Infarctus du myocarde : choisir un bêtabloquant sans activité sympathomimétique intrinsèque qui diminue le risque de récurrence et le taux de mort subite.

- **HTA associée à une insuffisance cardiaque**

En cas d'insuffisance cardiaque, les deux classes d'antihypertenseurs à privilégier sont les diurétiques et les IEC.

En cas d'insuffisance cardiaque diastolique, on préfère des médicaments qui améliorent la compliance ventriculaire gauche tels que les antagonistes calciques du type vérapamil, les bêtabloquants et les IEC.

- **HTA associée à une hypertrophie ventriculaire gauche**

Tous les antihypertenseurs, à l'exception des vasodilatateurs à action directe, peuvent être utilisés.

Des études sont en cours pour savoir si les IEC sont supérieurs aux autres classes pour diminuer l'hypertrophie ventriculaire gauche et la morbidité cardiovasculaire. Pour l'instant, il n'y a pas de raison de les préférer aux autres classes dans cette indication.

- **HTA associée à une cardiopathie hypertrophique obstructive**

Les médicaments ayant une action inotrope négative sont privilégiés : bêtabloquants, vérapamil ou diltiazem.

- **HTA associée à un trouble du rythme ou de la conduction**

- Troubles du rythme ventriculaire :
 - éviter les diurétiques hypokaliémisants car la déplétion potassique favorise l'hyperexcitabilité ventriculaire ;
 - utiliser de préférence les bêtabloquants.
- Troubles du rythme supraventriculaire : action bénéfique possible des bêtabloquants, du diltiazem et du vérapamil.
- Troubles de la conduction au niveau du nœud auriculoventriculaire : éviter les bêtabloquants, le diltiazem et le vérapamil.
- Les blocs de branche ne contre-indiquent pas formellement les bêtabloquants, le diltiazem et le vérapamil.

- **HTA associée à une artériopathie des membres inférieurs**

– Éviter l'utilisation des bêtabloquants ; si ceux-ci sont indispensables, on préfère une molécule cardiosélective.

- Utiliser de préférence :
 - les antagonistes calciques : ce sont les antihypertenseurs de choix car ils entraînent une vasodilatation des gros troncs artériels ;
 - les IEC peuvent être utilisés, mais il faut se méfier d'une sténose des artères rénales sur ce terrain.

- **HTA associée à un diabète**

Les patients associant HTA et diabète sont exposés de façon importante aux complications cardiovasculaires. Sur ce terrain, il convient donc de normaliser les chiffres de Pa. Les valeurs souhaitées sont de 130/85 mmHg. Des études récentes semblent démontrer clairement que les IEC sont à privilégier chez ces patients [2, 8].

- **HTA et contraception**

La prévalence de l'HTA chez les femmes non ménopausées est relativement rare. Néanmoins, il faut garder à l'esprit que, d'une part l'instauration d'une contraception oestroprogestative peut induire une HTA, réversible à l'arrêt du traitement contraceptif, d'autre part que, chez les femmes hypertendues, la logique veut que dans le cas d'une

Tableau V. – Surveillance à adopter chez les patients hypertendus.

Examens à demander	Quand demander ces examens ?
Surveillance tensionnelle	Mensuellement jusqu’à stabilisation de la Pa Tous les 3 à 6 mois une fois la stabilisation obtenue
ECG	Annuellement, sauf symptomatologie nouvelle
Échographie cardiaque	Selon les recommandations, il n’y a pas lieu de réaliser d’échographie cardiaque pour une HTA bien contrôlée sans hypertrophie ventriculaire gauche avérée, ni pathologie cardiaque associée En pratique, si une échographie initiale a été réalisée, il n’y a pas de raison de renouveler cet examen en l’absence de symptomatologie nouvelle
Épreuve d’effort	Elle n’a pas de place dans la surveillance de l’hypertendu, sauf si : - suspicion d’angor - hypertendu sportif
MAPA et automesure	Elles n’ont pas d’indication systématique. Elles sont à conseiller si : - HTA résistante - suspicion de mauvaise observance - suspicion d’effet « blouse blanche »
Échographie-doppler vasculaire	Non systématique dans l’HTA, à réserver aux patients hypertendus ayant : - des signes d’appel cliniques - une atteinte polyvasculaire - une HTA systolique isolée
Échographie rénale	À réserver aux patients hypertendus ayant : - une insuffisance rénale - une suspicion d’HTA rénovasculaire, complétée par un doppler des artères rénales
Ionogramme sanguin	Annuellement si traitement par diurétique, IEC, antagoniste de l’angiotensine II
Fond d’œil	Pas d’indication systématique dans l’HTA Il est à réserver à : - l’HTA maligne - la baisse d’acuité visuelle chez un hypertendu - l’hypertendu diabétique (surveillance annuelle du fond d’œil)

ECG : électrocardiogramme ; Pa : pression artérielle ; HTA : hypertension artérielle ; IEC : inhibiteurs de l’enzyme de conversion ; MAPA : mesure ambulatoire de la pression artérielle.

demande de contraception orale, les œstrogènes soient le plus possible évités. Enfin, la plupart des thérapeutiques modernes (inhibiteurs calciques, IEC, antagonistes des récepteurs à l’angiotensine II) n’ont pas démontré leur innocuité en termes d’embryopathies. Il faut donc prévenir les patientes hypertendues traitées en âge de procréer d’essayer, dans la mesure du possible, de planifier leur grossesse, afin de pouvoir interrompre avant la conception certains traitements antihypertenseurs.

● Objectifs tensionnels

Il est actuellement raisonnable de proposer comme objectif tensionnel une Pa inférieure à 140/90 mmHg chez un hypertendu non compliqué de moins de 65 ans. Chez le sujet âgé, le contrôle de la Pa_{dia} est le plus souvent aisé alors que la Pa_{sys} est plus difficilement contrôlée par les thérapeutiques. Actuellement, l’Agence nationale d’accréditation et d’évaluation en santé (ANAES) propose comme objectif thérapeutique une Pa_{sys} inférieure à 150 mmHg chez les sujets de plus de 65 ans.

SURVEILLANCE DU PATIENT HYPERTENDU (TABLEAU V)

Elle repose principalement sur la mesure de la Pa et la recherche d’une intolérance médicamenteuse. L’instauration dans le temps d’une bonne relation médecin-patient est indispensable afin d’éviter au maximum les problèmes d’observance thérapeutique. En effet, à l’instar de toutes les pathologies chroniques, le problème essentiel de la prise en charge de l’HTA réside dans le faible nombre de

patients (30 % environ) qui suit à long terme le traitement prescrit. Une meilleure information du patient sur les risques encourus, sur les effets secondaires éventuels des traitements, le choix préférentiel des monoprises bien tolérées ou des associations fixées sont autant de points pouvant contribuer à améliorer l’observance thérapeutique.

URGENCES HYPERTENSIVES

Une crise hypertensive est une situation clinique au cours de laquelle la Pa de repos est inhabituellement élevée (> 180/110 mmHg). Il s’agit d’une situation relativement fréquente que rencontreront 20 à 30 % des hypertendus essentiels caucasiens au cours de leur vie. Une crise hypertensive revêt des tableaux cliniques très variés, allant de l’absence de symptôme à des présentations neurologiques ou cardiologiques menaçant le pronostic vital. L’enjeu essentiel pour le praticien est de différencier la poussée hypertensive « banale » de la véritable urgence hypertensive.

La poussée hypertensive simple est définie par l’existence d’une Pa élevée sans aucun signe d’atteinte ou de souffrance d’un organe. Elle ne met jamais en jeu le pronostic vital à court terme. Les symptômes le plus souvent rencontrés sont une épistaxis ou des céphalées sans trouble neurologique. Les données de l’interrogatoire permettent le plus souvent d’expliquer les valeurs inhabituellement élevées de la Pa (problème d’observance, alcoolisme aigu, coprescription d’anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], état de stress..).

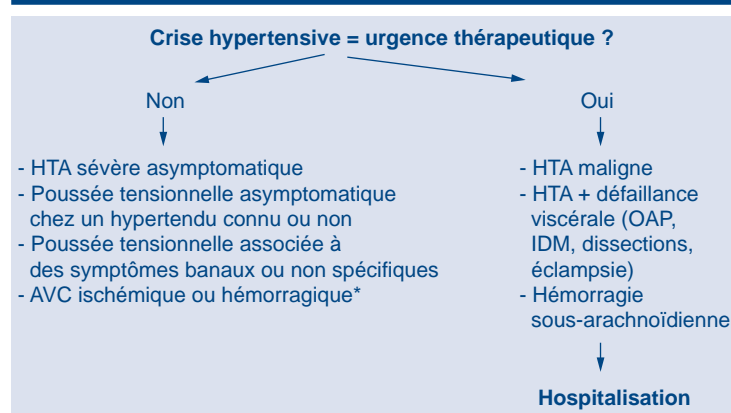
L’urgence hypertensive : 1 % des hypertendus environ seront confrontés à cette situation clinique, menaçant à court terme le pronostic vital. Il s’agit, d’une part des crises hypertensives associées à des défaillances viscérales (le plus souvent cardiovasculaires et neurologiques), d’autre part de l’HTA maligne. Cette dernière situation se caractérise par l’existence d’une rétinopathie hypertensive évoluée (hémorragies, exsudats ou œdème papillaire) et par un pronostic rénal péjoratif à court terme en l’absence de prise en charge adéquate.

L’HTA maligne est en nette régression au sein des populations caucasiennes, alors que son incidence semble demeurer constante chez les sujets noirs ou asiatiques, en particulier chez les personnes exclues du système de soins. Dans certaines études, l’HTA maligne inaugurerait le mode d’entrée dans la maladie hypertensive pour la moitié de ces sujets.

● Étape dé : évaluation clinique initiale

L’évaluation des complications potentielles liées à l’élévation des chiffres de Pa est l’étape indispensable qui conditionne la stratégie thérapeutique. Des points essentiels doivent être recherchés à l’interrogatoire et à l’examen clinique :

- le niveau de Pa habituel (la tolérance de la crise aiguë est meilleure si le niveau habituel de la Pa est élevé) ;
- les signes de souffrance viscérale (œdème pulmonaire, douleur thoracique, convulsions, déficit neurologique) ;
- un amaigrissement, une altération de l’état général, une polyurie nocturne et une soif intense, évocateurs d’une HTA maligne, et qui doivent conduire à la recherche d’une insuffisance rénale et d’une microangiopathie thrombotique.



1 Vraies et fausses urgences hypertensives.

* : cf texte ; HTA : hypertension artérielle ; AVC : accident vasculaire cérébral ; OAP : œdème aigu pulmonaire ; IDM : infarctus du myocarde.

Ce bilan clinique initial conduit à distinguer la poussée hypertensive isolée de l'urgence hypertensive, qui sont deux situations thérapeutiques radicalement différentes (fig 1).

– La baisse de la Pa est souhaitable dans les heures, voire les jours, à venir mais il n'y a pas d'indication à une baisse immédiate. C'est le cas des poussées hypertensives. Un traitement par voie intraveineuse ne devrait pas être utilisé dans ce cas.

– La baisse de la Pa est indispensable à l'évolution favorable. C'est le cas des encéphalopathies hypertensives, de l'œdème aigu du poumon, de l'ischémie coronaire ou de l'éclampsie. Pour autant, l'objectif tensionnel n'est pas la normalisation mais une diminution notable de la Pa moyenne de 25 % environ dans les 2 premières heures, pour un niveau de Pa à la sixième heure modulé en fonction du contexte. L'utilisation des antihypertenseurs par voie intraveineuse est particulièrement indiquée dans ces circonstances.

Une mention particulière concerne la gestion des poussées tensionnelles observées lors des accidents vasculaires cérébraux. Une crise hypertensive est fréquente et souvent spontanément réversible à la phase aiguë des accidents vasculaires cérébraux. En l'absence de dissection aortique, d'insuffisance coronarienne aiguë ou d'œdème pulmonaire, elle doit être respectée. Des valeurs empiriques sont données. Un traitement antihypertenseur n'est instauré que pour une Pa soutenue supérieure à des chiffres de 230 mmHg pour la systolique et 130 mmHg pour la diastolique. Une baisse brutale de la Pa, en particulier d'origine médicamenteuse, a un effet péjoratif sur la morbidité des accidents vasculaires cérébraux. L'instauration d'un traitement antihypertenseur ne se conçoit qu'en perfusion continue aux doses initiales les plus basses, sous surveillance monitorée.

● Choix des traitements de l'urgence hypertensive

Antihypertenseurs par voie parentérale

Les drogues antihypertensives pouvant être utilisées pour le traitement de l'urgence hypertensive sont nombreuses et le choix dépend de la pathologie associée.

En cas d'ischémie myocardique, le choix se porte sur les dérivés nitrés par voie injectable (de 1 à 10 mg/h à la seringue électrique), associés éventuellement et en l'absence de signes congestifs pulmonaires à un bêtabloquant d'action rapide et de durée brève comme l'esmolol, qui peut être secondairement relayé en cas d'efficacité par un bêtabloquant par voie orale.

L'existence d'un œdème pulmonaire conduit à privilégier les diurétiques de l'anse par voie injectable, associés aux dérivés nitrés.

Dans toutes les autres circonstances et depuis que les antagonistes calciques sont disponibles par voie parentérale, le traitement des urgences hypertensives s'est trouvé facilité. Actuellement, la nicardipine injectable (Loxen®) est le traitement le plus utilisé dans l'urgence hypertensive, en alternative du traitement par voie orale. Il faut néanmoins tenir compte des inconvénients des dihydropyridines, en particulier de la tachycardie réflexe, qui rendent l'utilisation de ce traitement illogique en présence d'une ischémie coronaire ou d'une tout autre situation où l'accélération de la fréquence cardiaque pourrait s'avérer délétère.

L'administration de la nicardipine nécessite une seringue électrique. Son délai d'action est de 5 à 10 minutes et son action hypotensive se prolonge 30 à 60 minutes après l'arrêt de la perfusion, conduisant à débuter le relais per os au moins 1 heure avant l'arrêt de la seringue électrique. La dose initiale est de l'ordre de 2 à 3 mg/h, et doit être titrée toutes les 15 minutes en fonction de la réponse clinique.

Deux drogues antiadrénergiques injectables représentent en pratique une bonne alternative à la nicardipine :

– le labétalol (Trandate®) est un alpha- et un bêtabloquant qui peut être administré par voie intraveineuse directe (1 mg/kg sur 1 min) ou en perfusion continue (0,1 à 0,3 mg/kg/h). Son utilisation doit en particulier respecter les contre-indications des bêtabloquants (asthme et insuffisance cardiaque congestive aiguë) ;

– l'urapidil (Eupressyl®) possède une action alphabloquante périphérique et une action sur la régulation centrale de la Pa. Après un bolus de 25 mg (une ampoule) en 20 secondes, le relais peut

être pris par une injection continue à une dose d'entretien moyenne de 15 mg/j, dont la titration doit se faire en fonction de la réponse tensionnelle (de 9 à 30 mg/h).

Antihypertenseurs en administration orale

Depuis son apparition, la gélule de nifédipine dosée à 10 mg et administrée en sublingual a constitué la pratique la plus répandue pour traiter les vraies et les fausses urgences hypertensives. En 1996, ce traitement a perdu son autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication car l'absence de contrôle de la baisse tensionnelle induite par ce puissant vasodilatateur expose à des complications ischémiques viscérales. De même, l'amlodipine (Amlor®), dont le délai d'action est long, n'a aucune place dans le traitement aigu de la poussée tensionnelle. D'autres dihydropyridines dont le délai d'action est plus rapide (classiquement, les molécules proposées en bi- ou en triprise quotidienne dans le traitement de l'HTA) sont efficaces en pratique pour gérer ce type de situation, bien qu'elles ne possèdent pas l'AMM dans cette indication.

La clonidine (Catapressan®) est un antihypertenseur d'action centrale dont le délai d'action est de 30 à 60 minutes et sa durée de 6 à 8 heures. L'administration doit être évitée en cas d'encéphalopathie hypertensive car son action sédatrice peut gêner la surveillance neurologique de ces patients. En revanche, cette propriété peut s'avérer intéressante dans le cadre des poussées tensionnelles accompagnant une situation d'anxiété aiguë.

Les IEC d'action rapide (captopril) sont actifs à la dose de 25 mg dans un délai de 30 à 60 minutes après l'administration orale. Ils sont d'un maniement plus délicat, en particulier si le sujet présente une situation où le système rénine-angiotensine-aldostérone est stimulé (déshydratation, HTA rénovasculaire).

La prise en charge de l'HTA maligne est plus délicate et nécessite une structure spécialisée où un remplissage prudent est proposé en association aux traitements antihypertenseurs, sous une étroite surveillance clinique et biologique, en particulier de la fonction rénale et des marqueurs de l'hémolyse.

En pratique, la gestion de la crise hypertensive dépasse largement l'abaissement simple, voire simpliste, des chiffres de Pa. Bien souvent, c'est le traitement de la cause qui impose les indications thérapeutiques. Un meilleur discernement entre les vraies et les fausses urgences hypertensives évite l'application de stratégies thérapeutiques inadaptées à des patients relevant bien souvent d'une simple réadaptation de leur traitement antihypertenseur au long cours. Enfin, une meilleure information des risques liés à l'utilisation encore fréquente de la nifédipine sublinguale est indispensable afin de bannir définitivement ce produit des trousse d'urgence.

Jean-Jacques Mourad : Chef de service,
service de médecine interne, hôpital Saint-Michel, 33, rue Olivier-de-Serres, 75015 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : JJ Mourad. Hypertension artérielle.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0180, 2000, 9 p

R É F É R E N C E S

[1] Collins R, Peto R, Mac Mahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA et al. Blood pressure, stroke, and coronary health disease. Part 2, Short term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990 ; 335 : 827-838

[2] Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 645-652

[3] Guidelines subcommittee. 1999 World Health Organization-Internal society of hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999 ; 17 : 151-183

[4] Insua JT, Sachs HS, Lau TS. Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994 ; 121 : 355-362

[5] Massien-Simon C, Battaglia C, Chatellier G. Adénome de Conn. Valeur diagnostique et pronostique de la mesure du potassium, de la rénine, de l'aldostérone et du rapport aldostérone/rénine. *Presse Méd* 1995 ; 24 : 1238-1242

[6] Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Hypertension* 1998 ; 31 : 823-829

[7] Staessen JA, Fagard RH, Lijnen PJ, Thijs L, VanHoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991 ; 67 : 723-727

[8] Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 597-603

[9] The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 2413-2446

[10] VanJaarsveld B, Krijnen P, Pieterman H, Derkx F, Deinum J, Postma C et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1007-1014

HYPOGLYCÉMIES ORGANIQUES

J BERTHERAT

Le diagnostic d'hypoglycémie est souvent évoqué. Sa confirmation suppose un dosage de glycémie en laboratoire. La mesure par bandelette réactive de la glycémie capillaire manque en effet de précision pour assurer le diagnostic. L'insulinome est rare et le retard de diagnostic fréquent. Il doit être évoqué par l'interrogatoire devant la survenue brusque de symptômes de neuroglycopenie, à jeun ou à l'effort. Le diagnostic sera confirmé par la mise en évidence d'un hyperinsulinisme inapproprié à l'hypoglycémie, soit spontanément, soit lors d'une épreuve de jeûne codifiée. L'enquête topographique, à l'aide de l'imagerie, ne doit être entreprise qu'après la démonstration d'une hypoglycémie par hyperinsulinisme endogène.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Les hypoglycémies sont responsables d'une symptomatologie polymorphe et variable, et la suspicion d'hypoglycémie est une préoccupation fréquente en consultation. De plus, les causes d'hypoglycémie organique sont multiples et diverses. Cependant, en dehors des hypoglycémies médicamenteuses (en particulier les traitements hypoglycémisants du diabète sucré), le diagnostic d'hypoglycémie organique n'est que rarement confirmé. Le diagnostic de « malaise hypoglycémique » est, en pratique, souvent porté par excès chez des patients présentant des symptômes variables et souvent mal définis, dont l'origine hypoglycémique n'a pas été prouvée. Il est donc essentiel de suivre une démarche diagnostique rigoureuse avant de retenir le diagnostic d'hypoglycémie, puis d'en rechercher l'étiologie. Nous nous intéresserons aux hypoglycémies organiques de l'adulte, à l'exclusion des causes médicamenteuses.

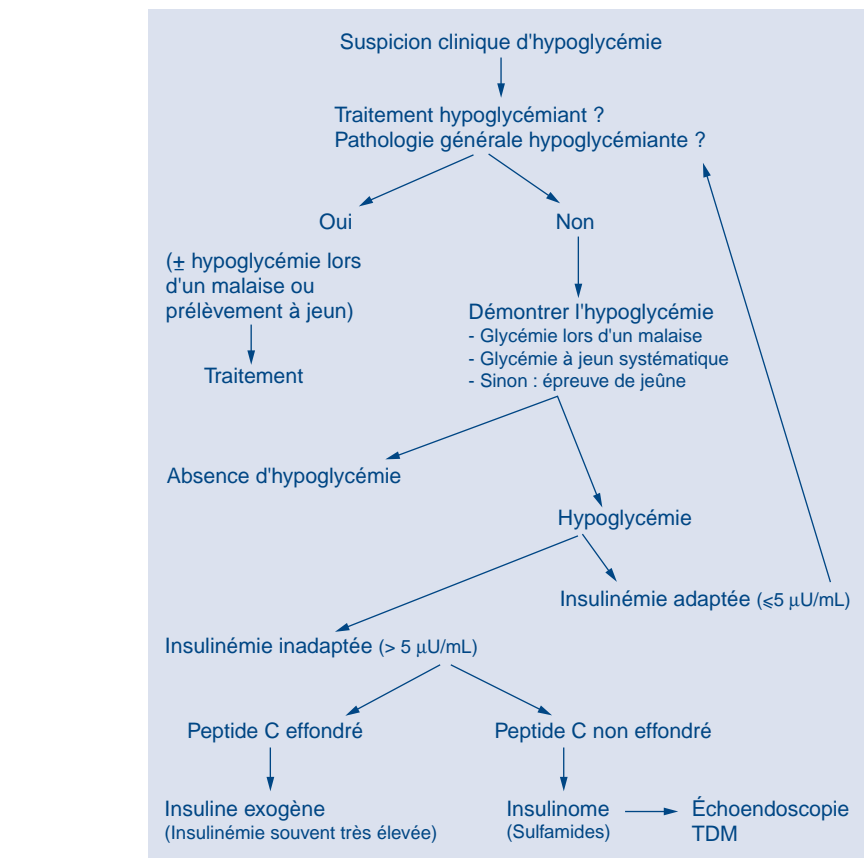
DIAGNOSTIC

● Sur quels éléments rechercher une hypoglycémie ?

Anamnèse

C'est une étape fondamentale pour le diagnostic d'hypoglycémie (fig 1).

L'hypoglycémie est un syndrome clinique au cours duquel la baisse de la glycémie conduit à une neuroglycopenie. Le clinicien se doit donc de rechercher et d'analyser soigneusement les symptômes secondaires à cette neuroglycopenie pour approcher le diagnostic d'hypoglycémie. L'interrogatoire du patient, éventuellement complété à l'aide de l'entourage, sera donc la première étape capitale du diagnostic^[4]. La symptomatologie devra soigneusement être précisée. Les symptômes



1 Démarche diagnostique d'une hypoglycémie organique. TDM : tomodensitométrie.

d'hypoglycémie peuvent être liés, d'une part à la réponse du système nerveux autonome, d'autre part à la souffrance du système nerveux central due à la neuroglycopenie.

Analyse des symptômes

Les symptômes neurovégétatifs surviennent, en général, pour des glycémies inférieures à 0,6 g/L (3,3 mmol/L) et les signes de neuroglycopenie pour des glycémies inférieures à 0,5 g/L (2,75 mmol/L). Cependant, le seuil glycémique d'apparition des

symptômes et la symptomatologie sont très variables d'un patient à l'autre. En revanche, chez un patient donné, ils sont assez reproductibles d'un malaise à l'autre.

Les principaux signes neurovégétatifs sont : sueurs, tremblements, tachycardie, anxiété, nausées, fringale.

Ceux de neuroglycopenie sont : asthénie (peu spécifique), difficultés de concentration, troubles visuels, céphalées, difficultés de langage, troubles psychiatriques, syndrome confusionnel, déficit

Signes cliniques d'un malaise hypoglycémique

- ✓ **Signes de neuroglycopenie** ⁺⁺⁺.
- ✓ **Signes neurovégétatifs (peu spécifiques)**.
- ✓ **Horaires : à jeun, après un effort physique**.
- ✓ **Correction rapide après apport de glucose**.
- ✓ **Aggravation des malaises dans le temps**.

neurologique, crise comitiale, au maximum coma (avec sueurs, contractures, parfois signe de Babinski bilatéral).

L'élément essentiel orientant le clinicien vers une hypoglycémie organique est la présence de signes neuroglycopeniques survenant épisodiquement. Leur existence, en particulier des troubles neurologiques ou psychiatriques, doit inciter à poursuivre les investigations. À l'inverse, lorsqu'un interrogatoire bien conduit ne met en évidence que des signes neurovégétatifs, sans aucun signe de neuroglycopenie, le diagnostic d'hypoglycémie est peu probable. La note confusionnelle parfois observée lors d'une hypoglycémie organique rend souvent la description de ses symptômes par le patient peu précise. Tout doit alors être fait pour compléter l'anamnèse par l'interrogatoire de l'entourage.

Autres arguments cliniques pour une hypoglycémie organique**■ Horaires**

Des malaises survenant le matin à jeun ou dans la journée à distance des repas sont évocateurs d'hypoglycémie organique. Une distinction a longtemps été faite entre les hypoglycémies survenant à jeun et les hypoglycémies postprandiales. Une cause organique est suspectée aux premières, alors que les secondes sont souvent rapportées à des troubles fonctionnels. En réalité, les symptômes postprandiaux surviendraient fréquemment en l'absence de réelle hypoglycémie. Le diagnostic d'« hypoglycémie fonctionnelle », porté fréquemment, sans qu'aucune hypoglycémie ait pu être documentée sur un prélèvement sanguin, chez des patients présentant des symptômes 2 à 5 heures après un repas, est actuellement très controversé. En dehors de situations très particulières, comme les sujets gastrectomisés, ces malaises postprandiaux ne seraient contemporains d'une baisse glycémique modérée mais significative que dans 5 % des cas ^[6]. À l'inverse, les malaises survenant chez certains patients présentant des hypoglycémies organiques (par exemple, certains cas d'insulinome ou de rares cas d'hypoglycémie de l'adulte d'origine génétique) peuvent avoir un horaire postprandial ^[7]. Signalons deux causes génétiques d'hypoglycémie de l'adulte récemment identifiées et pouvant entraîner des malaises postprandiaux : la mutation inactivatrice de la proconvertase 1 (PC1) et la mutation activatrice de la glucokinase.

■ Lien avec l'effort physique

L'aggravation ou l'apparition des symptômes à l'effort physique est un bon argument d'hypoglycémie organique.

■ Régression rapide des symptômes après ingestion de sucre

C'est un argument majeur pour rattacher les symptômes à une hypoglycémie.

■ Prise de poids

Elle est souvent observée dans certaines étiologies d'hypoglycémie comme l'insulinome.

■ Aggravation dans le temps des épisodes

Cette aggravation en fréquence et en intensité (en particulier pour les signes neurologiques) est un argument pour une hypoglycémie organique.

● Comment retenir le diagnostic d'hypoglycémie ?

Les symptômes d'hypoglycémie étant non spécifiques, il est important de confirmer biologiquement l'hypoglycémie avant d'en retenir le diagnostic. Le diagnostic d'hypoglycémie organique doit remplir les critères de la caractéristique triade de Whipple (glycémie inférieure à 0,50 g/L, contemporaine de symptômes d'hypoglycémie cédant après correction de l'hypoglycémie). Lors de la première consultation, le clinicien dispose cependant très rarement de ces trois éléments.

La mesure de la glycémie capillaire au doigt n'est pas fiable pour le diagnostic d'hypoglycémie organique, en dehors de la prise en charge du diabétique traité. La mesure de la glycémie capillaire risque souvent de sous-estimer la glycémie et de conduire au diagnostic par excès. Une glycémie réalisée au laboratoire sur un prélèvement effectué lors d'un malaise serait la meilleure façon de confirmer le diagnostic. Le plus souvent, ce prélèvement n'a pas pu être effectué lors d'un malaise spontané.

La mesure systématique de la glycémie à jeun sera réalisée en première intention, mais cet examen simple sera souvent non concluant, car le prélèvement est habituellement effectué en dehors d'un épisode d'hypoglycémie. Il est alors évident qu'une glycémie normale ne permet pas d'écarter le diagnostic. À l'inverse, une glycémie normale lors d'un malaise spontané permet évidemment d'écarter le diagnostic.

L'existence d'une histoire clinique évocatrice de malaises hypoglycémiques, en particulier lorsqu'il existe des signes de neuroglycopenie, doit inciter le clinicien à poursuivre les explorations pour confirmer l'hypoglycémie. **L'épreuve de jeûne est alors l'exploration de référence pour prouver une hypoglycémie.** Il est évident que sa prescription doit être faite lorsque le clinicien estime que la symptomatologie est bien compatible avec le diagnostic d'hypoglycémie organique, après une évaluation complète des données cliniques détaillées auparavant.

L'épreuve de jeûne a surtout pour but de rechercher une hypoglycémie survenant dans le cadre d'un insulinome. Avant de réaliser une épreuve de jeûne, il conviendra donc de rechercher, par la clinique et éventuellement quelques examens complémentaires simples dictés par la clinique, certaines étiologies d'hypoglycémie. Ces dernières sont en général facilement mises en évidence, à la différence de l'insulinome.

● Étiologie des hypoglycémies organiques

Souvent, la présentation clinique, l'analyse du terrain et des traitements pris par le patient, permettent d'emblée une orientation étiologique,

guidant ainsi les explorations. Le problème est parfois simplement résolu chez des patients polymédicamentés et souffrant de pathologies multiples et/ou sévères guidant facilement le diagnostic étiologique. Une étude a mis en évidence une hypoglycémie chez 1,2 % des sujets hospitalisés tout venant ^[2]. Ceci s'explique le plus souvent par la coexistence de plusieurs pathologies sévères et/ou de thérapeutiques pouvant chacune entraîner une hypoglycémie. Les médicaments responsables d'hypoglycémie ne sont pas traités dans ce chapitre.

Étiologie des hypoglycémies organiques de l'adulte (en dehors des médicaments)

- ✓ **Insulinome.**
- ✓ **Volumineuse tumeur extrapancréatique (IGF II [insulin-like growth factor]).**
- ✓ **Insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire.**
- ✓ **Hypopituitarisme.**
- ✓ **Insuffisance hépatocellulaire sévère.**
- ✓ **Insuffisance rénale sévère.**
- ✓ **Infection sévère, état de choc.**
- ✓ **Auto-immune.**
- ✓ **Jeûne, cachexie, anorexie.**
- ✓ **Insuffisance cardiaque congestive.**
- ✓ **Chirurgie du phéochromocytome.**
- ✓ **Mutation activatrice de la glucokinase.**
- ✓ **Mutation inhibitrice de la PC1.**

À l'inverse, le clinicien peut se trouver, à l'issue de la première consultation, face à un patient ne présentant aucune étiologie évidente d'hypoglycémie. En l'absence d'éléments d'orientation, un certain nombre de causes, en particulier endocriniennes, doivent être discutées et recherchées avant de poursuivre les explorations et éventuellement de proposer une épreuve de jeûne, si l'hypoglycémie n'a pas à ce stade pu être prouvée.

Causes d'hypoglycémie organique en dehors de l'insulinome**■ Pathologies générales sévères**

Ces nombreuses pathologies sont, en général, déjà clairement diagnostiquées, souvent chez des patients déjà hospitalisés au moment où l'hypoglycémie survient, et sont donc facilement identifiées : insuffisance hépatocellulaire sévère, insuffisance rénale sévère, état infectieux sévère ou état de choc, cachexie, anorexie, intoxication (alcool), insuffisance cardiaque congestive...

■ Insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire

Elle doit être écartée par la réalisation d'un test au Synacthène® Immédiat, avant réalisation d'une épreuve de jeûne. Rappelons à cette occasion qu'il faudra se méfier d'une hypoglycémie lors de l'arrêt d'une corticothérapie ou la correction d'un hypercorticisme chez un patient bénéficiant d'un traitement hypoglycémiant.

■ Hypopituitarisme

Il représente, en particulier chez l'enfant, une autre cause endocrinienne d'hypoglycémie. Cette dernière est alors liée au manque des hormones hyperglycémiantes que sont l'hormone de croissance et le cortisol.

■ Hypoglycémies par tumeurs extrapancréatiques (non îlot cell-tumor hypoglycemia)

Ces rares tumeurs entraînent des hypoglycémies souvent sévères et itératives. Le diagnostic de ces hypoglycémies est, en général, porté rapidement (en 3 mois dans 58 % des cas et en 1 an dans 89 % des cas). Les tumeurs responsables sont souvent d'origine mésenchymateuse et habituellement volumineuses. Leur siège est intrathoracique dans un tiers des cas et rétropéritonéal dans deux tiers des cas. Environ trois quarts de ces tumeurs sont malignes. Les tumeurs le plus fréquemment incriminées sont d'origine mésenchymateuse : fibrome ou fibrosarcome pleural, léiomyome, léiomyosarcome, rhabdomyome, rhabdomyosarcome... Une étude rétrospective sur 223 tumeurs pleurales met en évidence 12 cas d'hypoglycémie, dont neuf observés pour des tumeurs de plus de 10 cm^[1]. S'agissant de volumineuses tumeurs, elles sont habituellement facilement mises en évidence par l'examen clinique, éventuellement complété par une radiographie de thorax et une échographie abdominale. L'hypoglycémie est liée à l'expression par la tumeur d'IGF II. Par un effet de rétrocontrôle direct ou indirect, il est observé des taux plasmatiques bas d'insuline, d'hormone de croissance (GH [growth hormone]) et d'IGF I.

■ Hypoglycémie d'origine auto-immune

Cette forme d'hypoglycémie est rare et est liée à la présence d'autoanticorps antirécepteurs de l'insuline ou anti-insuline. On l'observe habituellement chez des patients présentant un terrain auto-immun marqué.

Insulinome

Une suspicion d'hypoglycémie organique, sans argument en faveur des causes précédentes, doit inciter à rechercher un insulinome. L'insulinome entraîne souvent des malaises intermittents, chez un sujet apparemment bien portant et souvent normoglycémique en dehors des épisodes aigus. Pour cette raison, le diagnostic d'insulinome est souvent évoqué lors d'une première consultation pour suspicion d'hypoglycémie au cours de laquelle aucun argument n'est retrouvé en faveur d'une des causes d'hypoglycémie précédemment exposées. Cependant, même si l'insulinome est la plus fréquente des tumeurs du pancréas endocrine, il reste peu fréquent, puisque son incidence est estimée à quatre cas par million de personnes chaque année^[8]. Ce diagnostic sera donc finalement rarement confirmé.

L'insulinome peut se voir à tout âge chez l'adulte, avec une légère prédominance entre 35 et 55 ans. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur unique. Dans 10 % des cas cependant, il s'agit de tumeurs multiples, en particulier chez les patients présentant une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1). Dans 5 à 10 % des cas, il s'agit de lésions malignes. Comme souvent pour les tumeurs endocrines, le diagnostic histologique de malignité des insulinomes est difficile à porter, en dehors d'une effraction capsulaire ou d'une dissémination tumorale. Pour ces raisons, un suivi est indispensable

Insulinome

✓ **Trois quarts des tumeurs symptomatiques du pancréas endocrine.**

✓ **Incidence : 4 cas/1 000 000/an.**

✓ **Retard diagnostique fréquent.**

✓ **Multiples : 10 %.**

✓ **Malin : 10 %.**

✓ **Petite taille : un tiers de diamètre inférieur à 1 cm.**

après l'exérèse d'un insulinome. Les récurrences sont estimées à 6 % à 10 ans et 8 % à 20 ans^[8]. Les localisations ectopiques sont exceptionnelles (moins de 1 % des cas, localisées dans l'estomac, le duodénum, le diverticule de Meckel, mésentérique...). Enfin, **il s'agit fréquemment de petites lésions, puisque 30 % des insulinomes ont un diamètre inférieur à 1 cm**^[9]. De plus, il n'y a pas de corrélation entre la durée et la sévérité des symptômes et le volume tumoral. De petites tumeurs de 0,5 g peuvent être symptomatiques par une hypersécrétion d'insuline importante. La difficulté du diagnostic d'insulinome est souvent responsable d'un retard important de celui-ci par rapport au début des symptômes.

Comment porter le diagnostic d'insulinome ?

L'étape indispensable est évidemment de savoir évoquer le diagnostic d'hypoglycémie devant une symptomatologie parfois trompeuse (par exemple dans les formes psychiatriques). Une fois évoqué, le diagnostic biologique d'hypoglycémie par hypersinsulinisme endogène doit être rigoureusement établi avant de porter le diagnostic d'insulinome et d'en rechercher la localisation. **Une glycémie inférieure ou égale à 0,45 g/L (2,47 mmol/L), associée à une insulinémie supérieure à 5 µU/mL, et un peptide C en rapport avec l'insulinémie permettent de retenir le diagnostic d'hyperinsulinisme endogène**^[7]. **Il est indispensable d'avoir une insulinémie contemporaine d'une véritable hypoglycémie pour porter correctement le diagnostic.** Raisonner sur un rapport insulinémie/glycémie en dehors d'une hypoglycémie, ou sur la normale de l'insulinémie à jeun du laboratoire effectuant le dosage, risque fort d'induire le clinicien en erreur.

Chez certains patients, l'hyperinsulinisme est facile à documenter sur un prélèvement effectué lors d'un malaise, ou chez un patient présentant une histoire clinique évocatrice mais consultant en dehors d'un malaise, sur un prélèvement le matin à jeun. En effet, une hypoglycémie est retrouvée sur un prélèvement à jeun le matin chez la moitié des patients présentant un insulinome^[9]. Dans les autres cas, la réalisation d'une épreuve de jeûne sera indispensable au diagnostic.

Épreuve de jeûne

Elle est standardisée et se réalise en hospitalisation et sous une étroite surveillance médicale. L'épreuve se poursuivra jusqu'à 72 heures et sera interrompue auparavant si la glycémie est inférieure à 0,4 g/L (2,2 mmol/L) et que le patient présente des signes ou des symptômes d'hypoglycémie. L'existence de signes cliniques lors d'une baisse de la glycémie est importante à noter, dans la mesure où certains sujets normaux, en

Avant de prescrire une épreuve de jeûne

✓ **Analyse complète des données cliniques évoquant l'hypoglycémie.**

✓ **Analyse des traitements et du terrain à la recherche d'une étiologie évidente d'hypoglycémie.**

✓ **Dosage de la glycémie, de l'insulinémie et du peptide C à jeun et si possible lors d'un malaise.**

✓ **Éliminer une insuffisance surrénalienne (test au Synacthène® Immédiat).**

✓ **Ne pas méconnaître une tumeur à IGF II : radiographie thoracique.**

particulier des jeunes femmes, peuvent présenter une glycémie à 0,4 g/L en fin d'épreuve de jeûne. Dans l'hypothèse d'un insulinome, une insulinémie non effondrée (c'est-à-dire supérieure à 5 µU/mL lorsqu'un dosage par IRMA [immunoradiometric assay] ayant une sensibilité de 5 µU/mL est utilisé) sera observée alors que le patient est en hypoglycémie et ne présente pas de cétonurie^[7]. Après 24 heures de jeûne, 75 % des patients présentant un insulinome sont en hypoglycémie, après 48 heures de jeûne, l'hypoglycémie survient dans 98 % des cas. Moins de 0,6 % des patients ayant un insulinome ne présenteront pas d'hypoglycémie après un jeûne prolongé de 72 heures. À la fin de l'épreuve de jeûne, l'insulinémie reste supérieure à 10 µU/mL dans 98 % des cas et supérieure à 5 µU/mL chez tous les patients^[3]. L'épreuve de jeûne, à condition d'une réalisation soignée et d'une interprétation rigoureuse, a donc une excellente sensibilité pour le diagnostic d'hyperinsulinisme.

Le dosage concomitant du peptide C, qui sera en rapport avec l'insulinémie, permet d'écarter des injections d'insuline exogène mais pas une hypoglycémie par prise de sulfamides ou certaines formes d'hypoglycémies auto-immunes. Le clinicien a habituellement l'attention attirée sur ces dernières situations, qui sont assez rares, par le contexte clinique (milieu médical ou paramédical, parent d'un sujet diabétique traité...). Dans le cas des hypoglycémies induites par les sulfamides, la recherche de sulfamides dans le plasma ou les urines peut parfois être utile, mais est difficilement réalisable de façon systématique en dehors des sulfamides de première génération.

Lorsque le diagnostic d'hyperinsulinisme endogène est porté sur les explorations endocriniennes, alors, mais seulement alors, les investigations morphologiques devront être réalisées pour localiser l'insulinome.

Localisation d'un insulinome

Cette tumeur endocrine pouvant être de très petite taille, il est essentiel d'avoir la confirmation biologique d'une hypoglycémie par hyperinsulinisme endogène avant de réaliser les explorations morphologiques.

L'échoendoscopie et l'examen tomomodensitométrique, avec la technique d'acquisition hélicoïdale, sont les explorations non invasives réalisées en première intention. **L'échoendoscopie doit être pratiquée par un opérateur expérimenté, dans les**

moins duquel la sensibilité de l'examen dépasse 90 %^[1]. Un examen tomodensitométrique réalisé avec une technique rigoureuse est un élément important du bilan initial, permettant la localisation tumorale dans 60 à 70 % des cas et surtout la recherche de localisations secondaires ganglionnaires ou hépatiques^[1].

La place de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) reste à définir et cet examen ne peut pas être recommandé systématiquement actuellement pour l'exploration d'un insulinome. Par ailleurs, l'échographie conventionnelle par voie transpariétale manque de sensibilité puisqu'elle ne détecte qu'environ 60 % des insulinomes^[1]. Dans le cas de figure rare d'un insulinome non visualisé par l'échoendoscopie et le scanner, les explorations vasculaires invasives comme l'artériographie, les prélèvements veineux étagés, ou le dosage veineux sus-hépatique d'insuline après stimulation calcique intra-artérielle, peuvent avoir leur place, mais imposent le recours à des équipes spécialisées.

TRAITEMENT

● Prise en charge thérapeutique d'une hypoglycémie organique

Malaise hypoglycémique

Les sucres d'absorption rapide par voie orale sont utilisés lors d'un malaise sans troubles de conscience. Un apport adapté en sucres d'absorption lente est ensuite préconisé, pour maintenir une normoglycémie.

Le recours à une injection intraveineuse de glucose est nécessaire lors d'un malaise avec troubles de conscience. Il est alors impératif d'administrer sans tarder le sérum glucosé : sérum glucosé à 30 % (trois à quatre ampoules de 20 mL) par voie intraveineuse stricte et lente, puis relais éventuel par perfusion de sérum glucosé à 10 %, sous surveillance médicale.

Contrairement aux hypoglycémies survenant chez le diabétique insulinotraité, le recours au glucagon, pour corriger une hypoglycémie, peut être inefficace si la pathologie responsable entraîne une déplétion hépatique en glycogène. Dans certains hyperinsulinismes, le glucagon pourrait aggraver l'insulinosécrétion. Pour ces raisons, il est préférable, si cela est possible, de recourir au sérum glucosé qui sera toujours rapidement efficace.

Traitement à long terme des hypoglycémies organiques

Le traitement vise avant tout la cause de l'hypoglycémie, lorsque cette dernière est curable (insuffisance surrénale, insulinome...). Ceci permet évidemment la disparition des épisodes d'hypoglycémie.

En l'attente du traitement de la cause, ou lorsque cette dernière n'est pas curable, les mesures diététiques sont essentielles. Un apport adapté en sucres d'absorption lente est préconisé pour maintenir une normoglycémie. Des collations entre les repas, voire des collations nocturnes, seront instituées. Le recours à des perfusions intraveineuses de glucose est parfois nécessaire lors d'hypoglycémies sévères et fréquentes (par exemple dans l'insulinome), en attendant l'efficacité d'un traitement additionnel.

Le traitement de l'insulinome est avant tout chirurgical. Celui-ci est guidé par les études morphologiques préopératoires. Dans 90 % des cas, le traitement chirurgical aboutit à la guérison des hypoglycémies^[1]. Les échecs sont habituellement liés à l'absence de localisation de l'insulinome ou à l'existence d'une autre localisation (insulinomes multiples des NEM1 ou insulinomes malins) et plus rarement à une lésion inextirpable. La performance des explorations actuelles, en particulier l'échoendoscopie, devrait encore améliorer les résultats. Chez les patients présentant un insulinome, le diazoxide est souvent nécessaire en l'attente de la chirurgie ou dans les formes métastatiques.

Le diazoxide (Proglidem®) agit sur un canal potassique ATP-dépendant et inhibe l'insulinosécrétion. Un effet périphérique musculaire et de stimulation de la néoglucogenèse hépatique participerait aussi à l'action hyperglycémiant. La posologie sera progressivement augmentée jusqu'à correction des hypoglycémies. Une posologie de 300 à 600 mg est parfois nécessaire. Dans les insulinomes malins, une posologie plus élevée peut être discutée si les effets secondaires le permettent. L'efficacité semble moindre, voire nulle, dans les tumeurs agranulaires. Les effets secondaires les plus fréquents sont la rétention hydrosodée, les nausées, l'hypertrichose. Le diazoxide doit être associé à un diurétique thiazidique, ce qui limite les œdèmes mais favorise l'hypokaliémie.

Les analogues de la somatostatine ont été proposés dans les insulinomes et les tumeurs sécrétrices d'IGF II dans un but antisécrétoire. L'effet dans les insulinomes semble cependant inconstant et modeste. Une aggravation des hypoglycémies est parfois observée et pourrait être liée à une inhibition des hormones de la contre-régulation comme le glucagon ou la GH.

Les bêtabloquants et inhibiteurs calciques ont été essayés avec des résultats inconstants et modestes dans les insulinomes. De même, les corticoïdes à fortes doses (1 mg/kg/j) peuvent aider à stabiliser la glycémie dans certaines situations délicates.

Enfin, dans l'insulinome malin, une chimiothérapie est souvent discutée lorsqu'une exérèse chirurgicale n'est pas possible. Cette chimiothérapie sera à discuter en fonction de l'évolution tumorale et du bilan d'extension. L'association streptozocine (500 mg/m² intraveineux, pendant 5 jours, en cycle de 6 semaines) et adriamycine (50 mg/m² intraveineux toutes les 3 semaines) semble la plus efficace^[5].

Dans les tumeurs hypoglycémiantes sécrétrices d'IGF II, l'injection de GH recombinante s'oppose au rétrocontrôle négatif exercé sur l'axe somatotrope et permet une amélioration des hypoglycémies.

Jérôme Bertherat : Chef de clinique-assistant,

clinique des maladies endocriniennes et métaboliques (Pr Luton), hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : J Bertherat. Hypoglycémies organiques. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-0885, 1998, 4 p

RÉFÉRENCES

[1] Bertherat J, Mourrieras F, Thomopoulos P, Luton JP, Roseau G, Dumontier I et al. Les hypoglycémies organiques. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1997 ; 38 : 143-166

[2] Fischer KF, Lees JA, Newman JH. Hypoglycemia in hospitalized patients: causes and outcomes. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 1245-1250

[3] Gorden P, Skarulis MC, Roach P, Comi RJ, Fraker DL, Norton JA et al. Plasma proinsulin-like component in insulinoma: a 25-year experience. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 2884-2887

[4] Heurtier A, Grimaldi A. Démarche diagnostique devant une hypoglycémie chez l'adulte non diabétique. *Med Ther* 1997 ; 1 : 59-64

[5] Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 519-523

[6] Palardy J, Havrankova J, Lepage R, Matte R, Bélanger R, D'Amour P et al. Blood glucose measurements during symptomatic episodes in patients with suspected postprandial hypoglycemia. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1421-1425

[7] Service FJ. Medical progress: hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1144-1152

[8] Service FJ, McMahon MM. Functioning insulinoma-incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991 ; 66 : 711-719

[9] Vinik AI, Moattari AR. Treatment of endocrine tumors of the pancreas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989 ; 18 : 483-518

IMAGERIE THORACIQUE MODERNE

J GIRON, N SANS, JJ RAILHAC, M CLÉRIVET, G DURAND, P FAJADET, JP SENAC

INTRODUCTION

Le cliché thoracique (RT) reste le cliché le plus pratiqué de par le monde et représente, à lui seul, plus de la moitié du film photographique médical. Sa grande diffusion est liée à la période d'endémie tuberculeuse. Son maintien est dû à la fréquence des infections respiratoires et à celle du cancer bronchique. Il semble bien que le cliché thoracique ne doive pas dépérir à l'heure de la tomodensitométrie (TDM), à l'opposé de ce qui est advenu de l'abdomen sans préparation (ASP), à l'heure de l'échographie et du scanner abdominal. Cela est sans doute dû à sa capacité à donner une vue d'ensemble du cou au diaphragme : le thorax. Il restera le premier examen à faire à partir duquel on réalisera une TDM ou non.

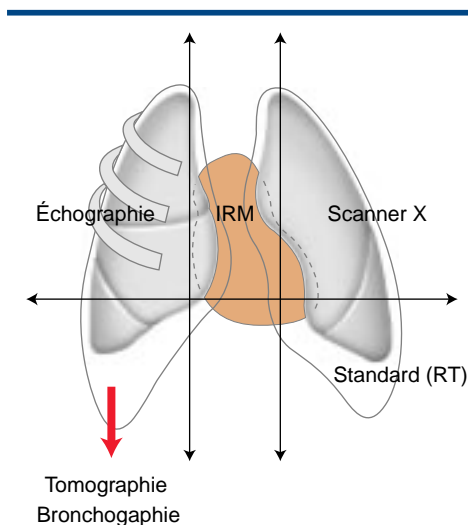
Nous centrerons ce texte sur les rapports dialectiques en « aller-retour » qui existent entre RT et TDM thoracique puis nous situerons les apports, plus limités pour l'heure, de l'échographie thoracique et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Nous aborderons ensuite différentes situations concrètes où le clinicien ^[1] fait appel à l'imagerie thoracique, en proposant des stratégies logiques et économes entre les divers examens.

DÉMARCHE

Depuis 10 ans, l'imagerie thoracique a été « révolutionnée » par la TDM, et notamment par les coupes millimétriques du parenchyme pulmonaire.

Les belles images de la TDM thoracique ont pu faire délaisser quelque peu le cliché standard. Il est temps de s'y intéresser à nouveau, d'autant que le nombre de ses obscurités, voire de ses erreurs, ont été expliquées par l'aller-retour TDM-RT. C'est justement quand il est « désacralisé » par un nouveau « juge de paix » plus puissant que lui (la TDM), qu'un « corps de savoir » (la RT), gagne en bases scientifiques. Le trop grand formalisme scolastique séparant systématiquement « l'alvéolaire » de « l'interstitiel » en RT a été « recadré » grâce à la TDM avec une nouvelle terminologie, une nouvelle sémantique.

Cet aller-retour TDM-RT a confirmé parfois, reclassé souvent et simplifié toujours, la sémiologie du cliché simple. Celle-ci est, en soi, compliquée, du fait de la projection sur un seul plan... projection que la TDM supprime. La démonstration des lignes du médiastin en est l'exemple type. De plus, il existe de nombreuses pathologies où la sensibilité de la TDM a contraint le monde médical à accepter que la RT puisse rester normale alors que la TDM montre déjà



1 Partage des tâches en imagerie thoracique. IRM : imagerie par résonance magnétique ; RT : radiographie du thorax.

des lésions : emphysème, bronchectasies, fibroses et pneumonies infiltratives chroniques débutantes...

C'est un fait, la TDM est reconnue comme plus sensible et plus spécifique. Ce n'est pas que la TDM soit plus pénétrante en résolution spatiale alors qu'elle l'est en résolution en densité. Ce fait est surtout dû à ce qu'elle ne projette pas un volume 3D (« le tonneau thoracique ») sur un plan 2D (la plaque film). La TDM « désuperpose », alors que le film projette. C'est la projection qui rend la RT si difficile : il y a trop d'informations sur un seul film et parfois des informations fausses. Ainsi en va-t-il des faux micronodules milliaires, créés par la projection, sur un seul plan, de septa épaissis, entrecroisés dans l'espace mais non au contact anatomiquement...

Inversement, c'est cette richesse qui fait de la RT une image globale et unique du « cou au diaphragme ». C'est pour cela qu'il est et restera le viatique indispensable pour le dépistage ou pour le suivi thérapeutique et parfois le viatique exclusif comme en réanimation. Il faudra donc toujours bien faire et bien lire les RT, même si les appareils TDM se multiplient et s'affinent en devenant spirales. Il est probable qu'on ne commencera jamais un bilan thoracique par une TDM d'emblée.

La RT sort donc régénérée de cette épreuve de 10 ans avec la TDM, d'autant plus que sa technologie s'améliore... avec la numérisation. Son apprentissage va pouvoir être bien plus rapide et « objectif » pour les plus jeunes, grâce à la pratique de l'aller-retour RT-TDM.

La figure 1 veut donner une idée de la répartition des tâches entre les diverses techniques en imagerie thoracique. La RT et la TDM sont « omnivalentes » car

elles « voient » bien tous les compartiments du thorax : poumons mais aussi médiastin, plèvre, paroi, diaphragme...

L'échographie a des limites physiques du fait de l'air pulmonaire. Son application est surtout destinée aux épanchements pleuraux ou au diaphragme. Chez le tout petit, grâce au thymus qui sert de fenêtre acoustique, elle peut explorer le médiastin, mais chez l'adulte, elle est plus limitée.

L'IRM donne des images de très bonne qualité du médiastin, du cœur, de la paroi thoracique et du diaphragme. Elle ne nécessite pas de produit de contraste iodé, et visualise les trois plans de l'espace simultanément. Par contre, son grand déficit actuel est aux poumons. En effet, la faible densité en protons et les effets négatifs de susceptibilité magnétique de la membrane d'échanges gazeux, ne permettent qu'une vision grossière des poumons pour l'heure. L'IRM ne sera le plus souvent qu'appelée en renfort, quand la TDM n'aura pas été suffisante. Elle a pourtant des points d'excellence : le cœur, le médiastin postérieur (neurologique) ou le diaphragme.

Quant à la tomographie et à la bronchographie, elles ne sont plus à utiliser aujourd'hui, car la TDM s'est totalement et heureusement substituée à elles.

Il n'y a donc que quatre moyens d'imagerie majeurs à l'approche de l'an 2000 : RT, TDM, IRM, échographie, et un couple majeur quasiment incontournable qui est le couple RT-TDM.

Nous allons étudier à présent chacune de ses techniques, en insistant surtout sur les critères de qualité qui permettent au clinicien de reconnaître un bon document.

CLICHÉS THORACIQUES

Ce sont la RT face et profil et les incidences ou techniques complémentaires.

● RT de face

La qualité photographique de la RT est, pour nous, l'objet d'une « véritable croisade ». Il faut dire que la RT est certainement l'acte le plus complexe de la radiologie conventionnelle, en raison de l'importance de volume à explorer, de la variété des composants anatomiques et de la vision tridimensionnelle qu'exige sa lecture.

La RT doit être réalisée en haute tension et/ou en numérisation. Nous allons le démontrer en commençant par une remarque générale, qui semble être sémantique et « décorative », mais qui, en réalité, conditionne toute la démarche : **on ne réalise pas une radiographie pulmonaire (RP) mais une radiographie du thorax (RT)**. Les côtes, le cœur, le médiastin... ne sont pas dissociables « photographiquement » des poumons.

Pour bien voir le poumon, il faut penser à faire une RT. On se rappellera que plus de 50 % de la surface pulmonaire est masquée par la cage thoracique, le cœur, le foie... On parle donc de RT et non pas RP, comme on parle de pathologie thoracique, chirurgie thoracique etc.

Critères de qualité

L'appréciation de la qualité de la RT est un préalable à sa lecture. Il ne faut pas lire un film illisible. Cette appréciation de qualité se fait lors des quelques secondes de prise de contact avec le film. Il faut alors **ne pas regarder en premier les plages pulmonaires** pendant cette prise de contact, mais s'intéresser à la « cage ».

La qualité d'une RT peut être appréciée en cinq points. Le premier point est donné sur le « cadrage » et la position du sujet.

Le cliché de face doit être de face : clarté trachéale médiane se projetant sur les épineuses, manubrium sternal médian, clavicules symétriques... Une rotation entraîne de faux débords médiastinaux, de faux gros hiles, etc. L'inspiration doit être profonde. Le cliché ne doit pas couper les culs-de-sac costodiaphragmatiques et l'« étiquette » ne doit pas masquer les sommets. Cette « étiquette » ou « marquage » doit comporter l'identification, la date, l'heure et les constantes en réanimation.

Les quatre autres points sont donnés sur la pénétration obtenue. Le cliché ne doit être ni trop mou (pâle) ni trop dur (« grillé ») et présenter les stigmates d'égalisation photographique (nuances de gris), qui permettent une vision totale : médiastin et poumon (**tout le poumon**).

La haute tension (ou la numérisation) assure l'obtention des quatre critères de bonne pénétration, avec bonne visualisation :

- des bronches souches et de la ligne aortique dans le médiastin ;
- du poumon rétroventriculaire gauche ;
- du poumon rétrohépatique ;
- de la trame vasculaire du poumon périphérique (2 derniers centimètres) qui doit être nette, sans flou.

Méthode de lecture

La lecture commence donc par l'appréciation de la qualité et on commence par **ne pas regarder le poumon** (fig 2).

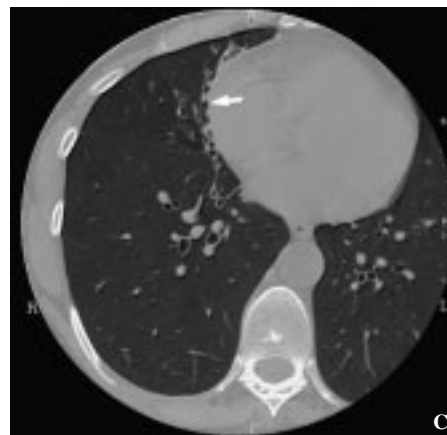
On balaiera l'image d'une façon concentrique du contenant (parois et diaphragme) au contenu (médiastin et poumons). On se forcera à ne regarder et lire le poumon qu'en dernier, pour être sûr de ne pas avoir négligé la « cage », avant de se précipiter sur l'oiseau.

En premier lieu, il faut s'attacher à l'étude de la « cage » thoracique : clavicules, omoplates, rachis et surtout gril costal.

Il faut compter les côtes, et les suivre du doigt, d'arrière en avant (se rappeler que le décalage entre les arcs postérieurs et antérieurs s'accroît progressivement de haut en bas). Pour la recherche de fractures ou de lyses costales, on aura intérêt à « dépolier » l'image en renversant le cliché. Il ne faut pas oublier que le cartilage sternocostal est peu radio-opaque en haute tension, et que le bord inférieur des arcs postérieurs des côtes de 6 à 10 paraît normalement interrompu ou encoché en son milieu, du fait de la gouttière costale inférieure (attention aux fausses fractures).



2 Radiographie thoracique (RT) et tomодensitométrie (TDM) chez une patiente bronchopathe : poumon « sale » et bronchectasies latérocardiaques droite et gauche.
A. RT face (flèches).
B. TDM (flèche)
C. TDM (flèche).



Il faut s'assurer de la forme et de la position des deux hémidiaphragmes, le droit étant le plus souvent plus haut mais pas toujours (85 % des sujets). On vérifiera la présence de la poche à air gastrique sous l'hémidiaphragme gauche.

En un deuxième temps, on s'intéressera au contenu central (cœur et médiastin) et toujours pas aux poumons.

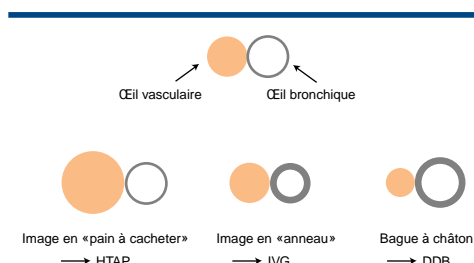
Le bord droit de la silhouette cardiomédiastinale est constitué de haut en bas par : le tronc brachio-céphalique veineux et la veine cave supérieure, avec le bouton de la veine azygos (loge de Barety), puis par l'oreillette droite et la veine cave inférieure.

Le bord gauche est constitué par : l'artère sous-clavière, le bouton aortique, la fenêtre aortopulmonaire, l'infidibulum pulmonaire et le ventricule gauche.

On déterminera l'index cardiaque : diamètre transversal du cœur sur diamètre transversal du thorax, qui doit être inférieur à 50 %.

On appréciera la forme, la taille, la densité et la symétrie des deux hiles pulmonaires. Ces hiles sont essentiellement de structure vasculaire et répondent aux branches de division de l'artère pulmonaire. À droite, le hile a la forme d'une aile d'oiseau, avec un angle aigu dont la bissectrice est la petite scissure. À gauche, la forme est celle d'une crosse faite par l'artère pulmonaire gauche, qui enjambe la bronche principale gauche. De ce fait, le hile gauche est plus haut situé que le droit. La différence des deux hiles est due à la division inégale des deux branches de l'artère pulmonaire : la division est intramédiastinale à droite, intrapulmonaire à gauche.

Ce n'est qu'en un troisième temps qu'on analysera les deux plages pulmonaires : apex, bases et régions périhiliaires. Aux bases, on s'assurera que les culs-de-sac pleuraux sont ouverts et pointus. Aux apex et aux bases, on vérifiera que la vascularisation est harmonieuse de type 0,5/L, c'est-à-dire que les vaisseaux sont plus gros aux bases. La vascularisation doit être symétrique et visible jusqu'à 15 mm de la paroi. En périhilaire, on notera les images bronchiques et artérielles dites en « jumelles ». L'« œil » vasculaire est plein, alors que



3 Artères et bronches périhiliaires (« les jumelles »).
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; IVG : insuffisance ventriculaire gauche ; DDB : dilatation des bronches).

l'« œil » bronchique est clair. Les deux yeux sont normalement de même taille (fig 3).

On cherchera à localiser les scissures, dont la visibilité est variable : la petite scissure droite est transversale, en position hémithoracique, plus souvent en coupole qu'horizontale ; les grandes scissures sont obliques de haut en bas et de dedans en dehors. Leur relief est hélicoïdal, ceci expliquant qu'elles ne sont pas visibles sur toute leur hauteur et qu'un nodule latérocardiaque droit puisse être aussi bien en lobaire moyen qu'en lobaire inférieur.

On terminera la lecture du cliché comme on l'a commencé, c'est-à-dire par une vision d'ensemble, avec recul :

- recherche de la présence symétrique des seins chez la femme, de la projection bilatérale et symétrique des mamelons chez l'homme ;
- élimination des éléments extrathoraciques comme les muscles (sternocléidomastoïdiens au-dessus de la clavicule, pectoraux ou grands dorsaux dans la région axillaire), natte, boutons, chaîne ou médaille, repli cutané ou vestimentaire, anomalies cutanées (tumeur de la peau ou du sein), sans oublier les taches sur les clichés (révélateur, anomalie de la cassette, etc).

Au total : au risque d'insister lourdement, disons à nouveau qu'il s'agit d'une radiographie thoracique (RT) et non pas d'une radiographie pulmonaire (RP), et qu'il faut lire le poumon en dernier, ne serait-ce que pour ne pas succomber au « syndrome du bikini ». Nous appelons « syndrome du bikini », le syndrome de celui qui ne regarde que les deux plages pulmonaires sur une RT, comme il ne regarderait que le bikini sur une plage... Cette méthode de lecture globalisante et concentrique, permet d'aborder une RT faite sans orientation clinique (RT systématique). À ce sujet, disons que même quand on a une orientation clinique, il faut tout regarder et ne pas vouloir voir que ce que l'on attend d'après la clinique. Cette façon de faire est réductrice... mais malheureusement répandue.

● RT en incidence latérale ou profil

Le « profil » reste mal connu. Il est mal considéré, en pratique quotidienne comme dans les publications. Il n'est pas toujours réalisé, et s'il l'est, il est lu plus vite que la face d'un œil distrait et craintif à la fois. En fait, le profil fait peur... Pourtant, beaucoup a été dit et enseigné à son sujet par Felson, Proto, Heitzman, Coulomb, Rémy (José et Jacques), Coussement, Bernadac, Anthoine, Fria... et d'autres encore, pionniers et auteurs, qui nous ont inspiré une actualisation du profil à l'heure de la TDM.

Très souvent, le profil sert à confirmer un diagnostic fait sur la face (atélectasies, masses...) et à préciser une topographie douteuse en projection

postéroantérieure. Il sert à éclairer les zones dites « aveugles » : rétrocœur, rétrofoie, gouttières costovertébrales et région sous-hilaire. Ces zones ne sont pourtant pas toutes « aveugles » sur un cliché en haute tension. Partant de propos prêtés à Felson et des vertus de la haute tension, certains ont prétendu qu'on devait pouvoir se passer du profil, grâce au « signe de la silhouette ». Armé du « signe de la silhouette », et ayant réalisé une bonne haute tension, ce serait donc une faiblesse d'avoir encore besoin du profil...

En fait, le profil, s'il sert souvent à confirmer la face, peut avoir aussi des exclusivités et ce, même avec une face parfaite. Dans les cas difficiles, ou bien devant une « face normale », il faut savoir faire et lire le « profil » en soi et pour soi car il y a, en effet, des données exclusives que seul le profil peut apporter. Le profil reste mal exploité, ce qui est dommage et dommageable dans 10 % des cas environ. Il devrait être mieux exploité, même à l'heure actuelle où la TDM est omniprésente (fig 4).

Philosophie du profil

Le profil est presque un jeu intellectuel, dans lequel il faut vouloir s'investir. Le profil est à « apprivoiser ». Il faut l'approcher avec une vision en trois dimensions de l'anatomie, ce que le « bagage » axial transverse de la TDM facilite beaucoup. Le profil est, avec la face, l'autre deux dimensions (2D) qui veut représenter les trois dimensions (3D) du réel anatomique.

Pour « apprivoiser » le profil, il faut d'abord le standardiser dans sa « facture » : profil toujours gauche (strict ou avec glissement). Il faut aussi le standardiser dans sa lecture : méthode propre pour le profil, proche de celle du cliché de face car tout aussi « concentrique », « contenant-contenu », en évitant là encore le syndrome du bikini. Le syndrome du bikini du profil est encore plus répandu. Il faut pourtant commencer, là encore, par la périphérie. On repérera quel est le liseré pleural postérieur en cause (lié aux grosses côtes ce sera le droit) puis quelle est la coupole en cause (effacée en avant ce sera la gauche). Au centre du profil, on enregistrera le fil à plomb du profil qu'est la clarté trachéale (avec en bas les deux clartés lobaires supérieures, la droite étant la plus haute). Ce n'est qu'alors que le lecteur orienté pourra situer les pyramides basales. Elles ne sont pas totalement superposées quand les « jambes » que sont les bronches principales sont écartées par un glissement (Fig 5, 6). Notre lecteur, orienté, pourra étudier les espaces clairs rétrosternal en haut et sous-hilaire rétrocardiaque en bas, que la face, même en haute tension, n'étudie pas bien.

S'il est vrai qu'un coup d'œil panoramique de quelques secondes sur une RT de face décèle une anomalie pulmonaire et que le gain d'information obtenu par une inspection prolongée du cliché de face est souvent peu rentable, il en va tout autrement pour l'incidence latérale, pour des raisons anatomiques et techniques. L'incidence latérale résulte, en effet, d'un double effet de sommation, entre les deux plages pulmonaires d'une part, entre chaque plage pulmonaire et le médiastin d'autre part. Des interfaces nouveaux sont créés sur cette incidence qu'il faut apprendre à reconnaître. La visibilité d'une structure sur le profil dépend à la fois de sa densité propre, de l'apparition d'interfaces entre ses bords et les structures qui l'entourent, et des effets de tangente ou non du faisceau de rayon

X. Encore et toujours en matière de RT, de profil comme de face, tout est affaire de « silhouettage ».

L'aorte est le meilleur exemple que nous puissions choisir :

– on sait que, de face, seul est silhouetté le bord gauche de l'aorte descendante et non son bord droit que l'on ne voit pas. De même, du fait de la graisse péricardomédiastinale, on ne voit pas sur le profil, l'aorte ascendante, sauf si elle est calcifiée... ou bien chez l'emphysémateux dont les languettes antérieures pulmonaires distendues viennent la silhouetter ;

– de profil, on ne voit donc de l'aorte que sa crosse le plus souvent ; l'aorte descendante (du sujet jeune) n'étant pas visible, car logée dans la gouttière costovertébrale. Chez le sujet âgé, le déroulement de l'aorte descendante la fait « glisser » hors de la gouttière, et le poumon gauche entoure alors le fût aortique qui devient visible.

Profil : échecs et exclusivités

Les échecs se rencontrent à l'apex, du fait des épaules. On améliore ceci en haute tension de profil et avec la numérisation.

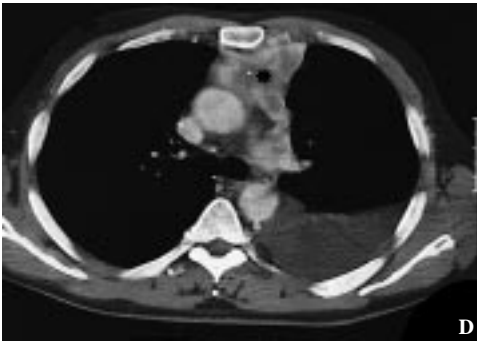
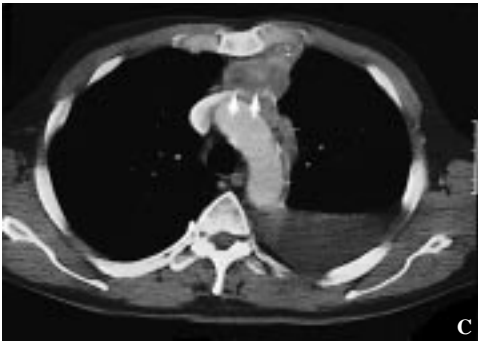
Les échecs se rencontrent aussi au niveau du médiastin et des plages pulmonaires. Une opacité médiastinale, se raccordant en pente douce avec les organes du médiastin, peut rester invisible sur l'incidence latérale, alors qu'elle est vue de face. Au niveau des plages pulmonaires, on peut perdre des images peu denses si elles se projettent sur des structures denses comme le cœur.

Mais les exclusivités du profil sont aussi bien réelles. En pratique courante, une atélectasie peut n'être définitivement affirmée que sur le profil. Il en va de même de la topographie d'un nodule. On sait qu'un faux nodule pariétal disparaît sur le profil, ce qui confirme par la négative sa nature pariétale et donc hors du poumon comme un cal de fracture costale ou une plaque pleurale. Le profil donne une vue exclusive sur les trois espaces clairs : rétrosternal, rétrocardiaque et rétrotrachéal sus-aortique. Sans qu'il s'agisse d'une exclusivité absolue, nous savons que le profil permet de considérer (en son centre) la fenêtre aortopulmonaire vue dans l'axe de la crosse aortique. Il permet de voir la région sous- et rétrocarinaire, entre les « jambes bronchiques ». Le tableau I rassemble les exclusivités de profil.

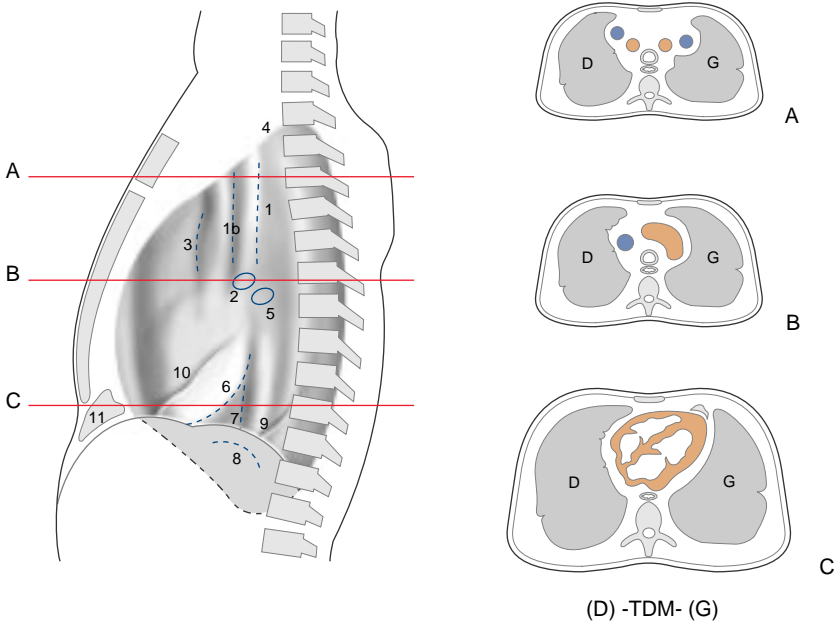
Quand faut-il faire une RT et... un profil ?

La RT ne devrait pas être systématique, notamment lors d'une admission hospitalière, car le pourcentage d'anomalies détectées est faible (2 à 4 %) et l'impact thérapeutique négligeable (0,6 à 4 %). La découverte d'une fausse anomalie peut, au contraire, entraîner des examens complémentaires inutiles ou la prescription d'un traitement inadapté. Les sujets migrants et les patients issus de milieux socioéconomiques défavorisés, sans surveillance récente, échappent cependant à cette première règle.

Il n'y a pas lieu (référence médicale opposable) de faire une RT dans le cadre d'une chirurgie courante, en dehors de l'urgence, chez les patients de plus de 3 ans et de moins de 45 ans et en l'absence d'antécédent pathologique précis ou de facteur de risque. Par contre, la RT est particulièrement indiquée en présence de symptômes thoraciques, d'un traumatisme, d'une altération fébrile ou isolée de l'état général, dans un contexte néoplasique ou encore en présence de facteurs de risque précis...



4 Radiographie thoracique (RT) et tomodensitométrie (TDM). Suspicion de thymome de face confirmée sur le profil et la TDM.
A. RT face (flèche).
B. RT profil (flèche).
C. TDM (flèche).
D. TDM (*).



5 Radiographie thoracique (RT) de profil (explication par la tomodensitométrie [TDM]).
1. Bande postérieure de la trachée ; 1bis. bord antérieure de la trachée ; 2. bronche lobaire supérieure droite ; 3. bord antérieur de la veine cave supérieure ; 4. apex pulmonis ; 5. bronche lobaire supérieure gauche ; 6. bord postéro-inférieur du cœur ; 7. veine cave inférieure ; 8. grosse tubérosité gastrique ; 9. scissure gauche ; 10. scissure droite ; 11. amas graisseux.

L'incidence latérale ne devrait pas accompagner systématiquement l'incidence de face en cas de RT systématique. Il est conseillé de ne pas réaliser d'incidence latérale chez les patients âgés de moins de 45 ans. Il est par contre démontré que l'incidence latérale clarifie la lecture de la RT systématique après 45 ans dans 16 % des cas (Sagel-Proto).

On peut proposer de faire un profil quand on suspecte une des affections à exclusivité latérale ou quand on veut écarter une fausse image (comme un mamelon... à moins de refaire la face avec cerclage). On peut aussi faire un profil sur une face normale quand le but est d'affirmer la normalité.

● **Incidences complémentaires du thorax**

« **Thorax osseux** » ou « **gril costal** »

Quand la pathologie est osseuse, traumatique ou métastatique, le cliché du thorax doit devenir un cliché de la paroi, un « thorax osseux » et/ou un « gril costal ».

Au point de vue technique, il n'est pas nécessaire de réaliser une haute tension ; il vaut mieux, au contraire, réaliser une basse tension (constantes osseuses). La numérisation donne, elle, à volonté, des pénétrations osseuses ou parenchymateuses, en réglant les algorithmes pour une seule prise de rayon X.

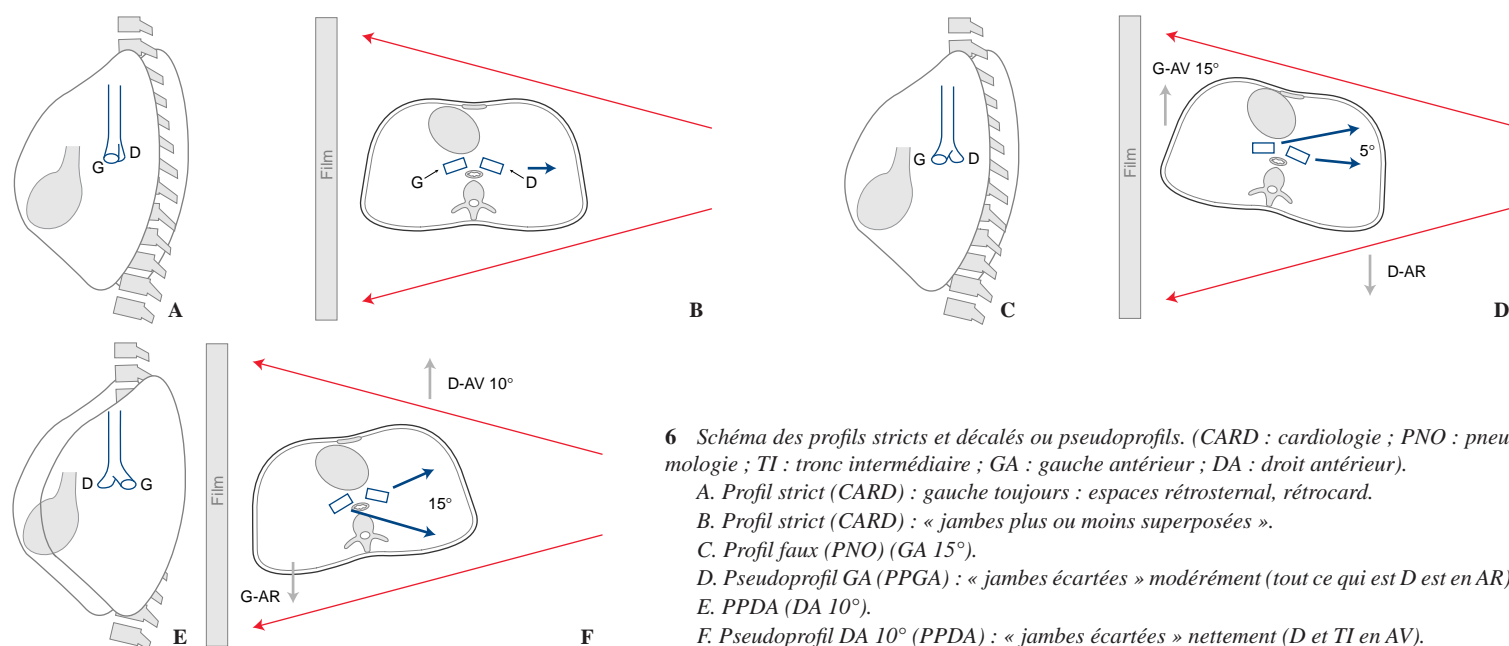


Tableau I. – Exclusivités du profil.

— **Affections du médiastin** : opacité de l'espace médiastinal rétrosternal (thymomes, etc) sans débord latéral ; masse ossifiante rachidienne (abcès froid ou lymphome) ; niveau hydroaérique du médiastin postéro-supérieur...

— **Affections pulmonaires** (comme pour le médiastin ce sont des « phénomènes » soit très rétrosternaux, soit très paravertébraux) : bulle rétrosternale ; opacité ou bulle latérovertébrale ; opacité de petite dimension du segment apical des lobes inférieurs. Mais le profil (surtout décalé) peut aussi donner accès aux régions sous-pleurales basales des gouttières costovertébrales et visualiser là un début de fibrose en rayon de miel. L'espace clair rétrosternal est aussi une zone sensible pour détecter un tout début de syndrome interstitiel

De façon générale, ce sont les trois espaces clairs qui sont utiles à considérer : distension d'une languette antérieure, cardiomégalie dans le plan antéropostérieur, pathologie rétrotrachéale...

— **Affections pleuropulmonaires** : l'angle de raccordement pleuropariétal dit de Bernoud de profil est à comparer à celui de face et est lié à la forme du processus : ovoïde pleuropariétal ce qui est différent de l'abcès sphérique ; épanchement sous-pulmonaire ou épaississement visible seulement dans le sinus postérieur de profil...

— **Affections cardiaques** : grosse oreillette gauche visible en sous-carinaire et paravertébral, calcifications péricardiques (éventuellement liées à une péricardite constrictive) visible facilement de profil et pas ou mal de face, etc

— **Affections diverses** : bosse diaphragmatique antérieure ou postérieure ; tumeur sternale, etc

Pour la recherche de fractures de côtes, il faut savoir multiplier les incidences tangentielles et faire un marquage métallique au point douloureux. Pour les fractures pathologiques, le cliché est « parlant » (lyse ou cal). Pour les fractures traumatiques, si le cliché est négatif, il faut savoir refaire le cliché une semaine plus tard car la fracture peut alors apparaître sous forme d'un trait avec écart visible ou d'un cal naissant. Mais rappelons que le traitement sera le même, fracture ou pas. Rappelons aussi que des fractures costales bilatérales sans « bonne » raison traumatique dans l'anamnèse, peuvent signaler un « alcoolisme de comptoir de bar ».

Autres incidences complémentaires

Habituellement, une RT est faite debout, en inspiration et en incidence postéroantérieure (ventre plaque), de face et en profil gauche (plaque à gauche). Par nécessité, une RT peut être réalisée en décubitus (dos plaque) ou debout (dos plaque).

Les clichés en expiration servent à apprécier une course diaphragmatique, un piégeage ou *trapping* expiratoire (global, unilatéral ou localisé), ou à mettre en évidence un pneumothorax de faible abondance (fig 7).

Les clichés avec manœuvres ont pour but d'apprécier l'effet de variation de pression transthoracique sur les structures médiastinales, en particulier de nature veineuse, comme par exemple une dilatation de la veine azygos, que l'on peut ainsi différencier d'une adénopathie.

L'incidence antéropostérieure avec lordose sert à explorer les lésions apicales en dégageant les clavicules. Elle peut être utile pour la mise en évidence d'adénopathies mammaires internes qui se trouvent ainsi agrandies, pour l'appréciation d'une coiffe apicale pleurale, pour des lésions tuberculeuses du sommet...

L'incidence oblique et tangentielle est utile pour dégager des plaques pleurales. Elle est utile, on l'a vu, dans la pathologie traumatique ou tumorale costale. Elle peut préciser des angles de raccordement pour des opacités périphériques pleuropariétales.

Les clichés en décubitus (latéral ou dorsal) à rayon horizontal, sont des clichés positionnels visant à mobiliser les épanchements pleuraux de topographie sous-pulmonaire ou à visualiser un pneumothorax couché qui se situe alors en

sous-xiphoïdien. L'échographie peut aussi être appelée en renfort pour ce type de problème.

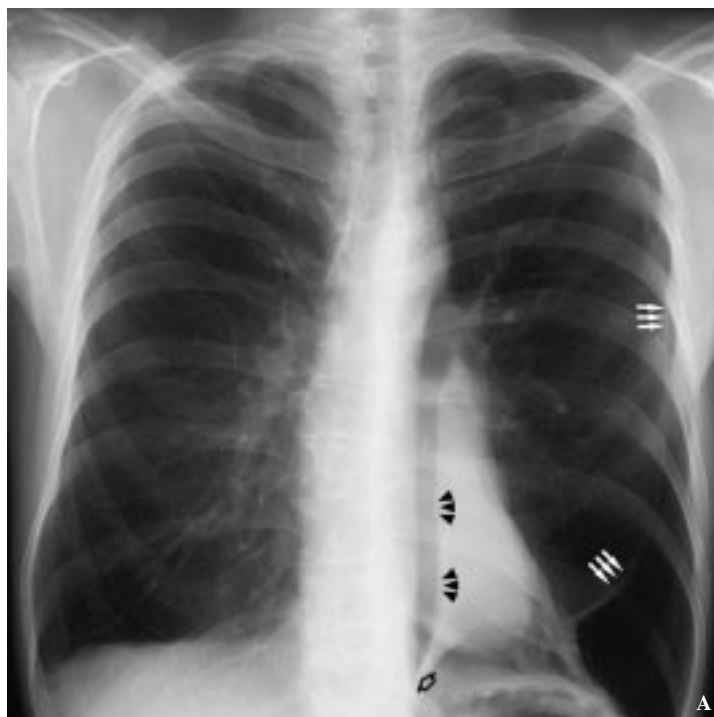
Les clichés avec opacification de l'œsophage : l'opacification de l'œsophage est un geste simple et utile, lors de l'exploration des masses médiastinales postérieures (œsophagiennes ou non), lors de la recherche d'anomalie de type arc aortique ou encore lors de la recherche de fistule.

Examen sous scolie télévisée ou amplificateur de luminance

L'examen sous scolie traditionnelle a été abandonné, du fait de son irradiation trop importante. Mais l'apport des amplificateurs de luminance l'ont remis à l'ordre du jour : la vision scopique sans irradiation excessive. Ce type d'examen en temps réel peut servir à préciser la mobilité des coupes diaphragmatiques, à la recherche d'une parésie ou une paralysie. On mettra en évidence une respiration paradoxale, notamment avec l'épreuve de reniflements ou *sniff test*. Cet examen peut aussi rechercher, au sein d'une opacité, une contractilité synchronisée avec les pulsations cardiaques, témoignant de la nature vasculaire de cette opacité. On reconnaîtra la « danse des artères » dans les anomalies valvulaires pulmonaires. Enfin, cet examen sous amplificateur de luminance peut servir à guider les ponctions-biopsies transpariétales à l'aiguille.

Radiophotographie

Au niveau de la population, les examens systématiques du thorax peuvent être réalisés sur de petits clichés de format 10 x 10. Il s'agit en fait du recueil de l'image d'un écran de radioscopie conventionnelle, focalisée à l'aide de miroirs et de lentilles. Ces clichés sont effectués en haute tension avec un exposeur automatique à l'intérieur de cabines blindées. Les résultats de cette méthode sont bons pour certains dépistages de masse et le coût reste faible. Mais cette technique présente deux inconvénients : elle est irradiante et elle est insuffisante pour le suivi de certaines populations à risque, par exemple pour dépister des pneumocoïnoses débutantes.



7 Radiographie thoracique (RT) en inspiration et en expiration.

A. Pneumothorax déjà visible en inspiration.

B. Pneumothorax majoré en expiration. Noter la visualisation du ligament triangulaire pulmonaire (grosse flèche).

TOMODENSITOMÉTRIE THORACIQUE

Si la préhistoire des rayons X remonte au ^{xvi}^e siècle, avec des découvertes sur les phénomènes électrostatiques qui sont dus à l'abbé Nollet, son histoire débute, comme il est bien connu, par la découverte de Wilhem Conrad Röntgen. Cette découverte date de 1895 et lui valut le prix Nobel de physique en 1901. Quatre-vingts ans plus tard, en 1981, le prix Nobel de médecine sera décerné à Godfrey Newbold Hounsfield, ingénieur électronicien, pour avoir mis au point le premier ordinateur appliqué à l'imagerie médicale, c'est-à-dire le premier scanner, nommé EMIDEC. Ses travaux sont concomitants de la grande vague musicoartistique des Beatles et, par des pieds-de-nez dont elle est coutumière, l'histoire a ainsi relié musique et découverte scientifique, puisque la société EMI a bien voulu financer ces travaux (qui ne semblaient pas devoir aboutir rapidement) pour la seule raison qu'elle avait un excédent de bénéfice, grâce au groupe de chanteurs bien connus.

Pour en revenir à la découverte de Godfrey Newbold Hounsfield, on peut se demander s'il s'agit uniquement d'une découverte de technicien, permettant une vue axiale transverse (auquel cas, il eût été plus satisfaisant de lui décerner le prix du concours Lépine), ou bien s'il s'agit d'une véritable révolution en profondeur, méritant bien le Nobel ? La réponse à cette question est, qu'effectivement, le prix Nobel est tout à fait justifié, puisque au-delà de la vue axiale transverse, et d'une belle machine (le tomodensitomètre), Hounsfield a, en fait, inauguré le profond bouleversement que l'informatique et la numérisation de l'image ont apporté à l'imagerie médicale.

La numérisation de l'image ^[2] déplace la radiologie du terrain photographique pour le terrain

informatique. L'image n'est plus fixée de façon définitive sur le film de nitrate d'argent après la traversée du corps humain par les rayons X. Faite, dorénavant, d'une série de chiffres, elle est manipulable par divers procédés informatiques, stockable sur disquette et susceptible d'être transmise, quasi instantanément par télématique, à l'autre bout de la terre ou à l'autre bout de la ville.

L'étymologie du mot scanner nous permettra de clôturer ce chapitre historique en précisant qu'il n'est pas seulement d'origine anglaise comme on pourrait le croire (*to scan* = scruter). Selon le Littré, le terme *skand* signifie : se mouvoir, aller, se lever. Il semble que ce terme remonte aux langues sacrées des Brahmanes et plus précisément au sanskrit. Passé plus tard au latin, ce terme se transforme en « *scendere* » pour finalement signifier en terme de musique ou d'éloquence « scander un texte en séparant les syllabes », la « scansion ». Dans la langue anglaise, d terminale du mot latin se transforme en un deuxième n, et « *to scan* » signifie : mesurer des vers, scruter l'horizon et en terme de télévision balayer et explorer l'image. La terminologie déposée par Hounsfield, lui-même, était : « tomographie axiale computerisée (TAC) ». Les auteurs de langue anglaise utilisent couramment l'abréviation CT pour *computed tomography*, au Québec on parle de TACO, en langue espagnole de TAC et en langue française, nous préférons l'emploi de l'abréviation TDM pour tomodensitométrie.

● Scanner spiralé

La dernière amélioration du scanner X, aujourd'hui généralisée à toutes les installations, est la capacité à acquérir des images pendant que le lit se déplace grâce à une rotation du tube continu. Il en résulte une acquisition « spirale » ou « hélicoïdale » sur le corps humain comme une « pelure de peau d'orange ». Ceci permet des études en continu sans que l'on risque de « sauter » un plan

de coupe du fait des mouvements respiratoires. Ainsi on acquiert tout le volume, sans zone d'ombre, et l'on parle de balayage « volumique » spiralé. La chose est d'importance en matière de thorax et, par exemple, la recherche de métastases pulmonaires se fait, au mieux, en mode spiralé. On ne peut affirmer qu'un nodule est unique que s'il l'est en mode spiralé. C'est le mode spiralé par grande vitesse d'exécution qui a permis la réalisation de véritables angiographies par TDM (« angioscanners »). Là encore l'application au thorax est décisive pour l'étude de l'aorte et surtout pour l'étude des artères pulmonaires et la recherche d'embolies pulmonaires.

● Pratique de l'examen en TDM thoracique (fig 8)

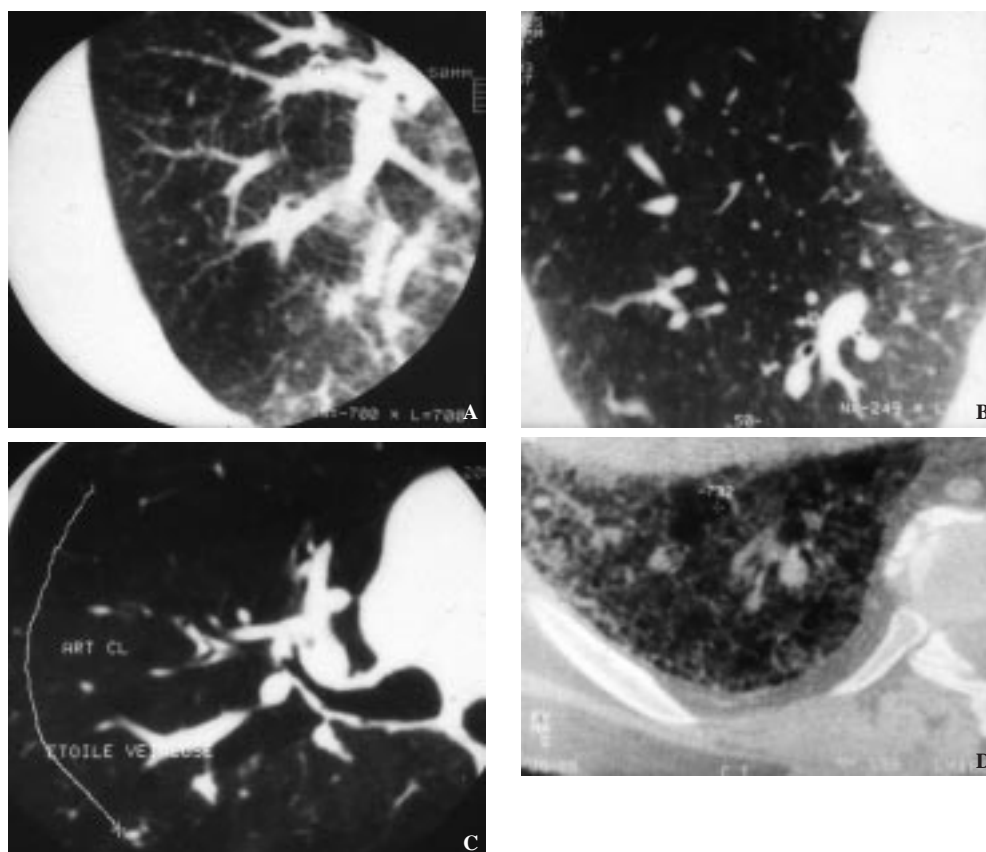
Choix des coupes

Le premier temps de toute TDM thoracique consiste, avec l'analyse du dossier clinique et de la RT, à élaborer une tactique d'examen. C'est elle qui s'inscrit sur le cliché de départ longitudinal, cliché numérique plan du scanner X.

Le tracé des coupes choisies témoigne d'une réflexion médicale, d'un examen personnalisé. Par exemple, pour un nodule, les coupes seront jointives sur l'ensemble des champs pulmonaires pour affirmer qu'il est solitaire et quelques coupes millimétriques à son endroit essayeront de découvrir ses composantes et, peut-être, son étiologie.

Choix des fenêtres

Il faut savoir que Hounsfield a gradué les densités de moins 1000 (l'air) à plus 1000 (l'os) en passant par zéro (l'eau). Il convient de pratiquer toujours une fenêtre parenchymateuse centrée au niveau du parenchyme pulmonaire, c'est-à-dire à moins 600 unités Hounsfield, et une fenêtre médiastinale centrée sur la densité moyenne du médiastin de



8 Tomodensitométrie (TDM).
 A. Coupe parenchymateuse « épaisse ».
 B. Coupe parenchymateuse fine, millimétrique.
 C. Centimètres de cortex utile périphérique.
 D. Poumon détruit en « rayon de miel ».

l'ordre de plus de 50. Sur les coupes en « fenêtre médiastinale », les poumons seront « noirs » et non lisibles alors que le médiastin sera bien analysé.

Il est aussi utile de pratiquer des fenêtres très larges (ouverture à 1800-2000) au niveau du hile et du parenchyme, puisqu'à ce niveau vont se combiner les densités variées : aériques intrabronchiques (moins 1000), vasculaires avec opacification iodée (de l'ordre alors de plus 200) et parfois calciques (plus 1000).

Utilisation de l'iode

L'utilisation des produits de contraste iodés est très fréquente en TDM générale, mais aussi en TDM thoracique. On n'en a pas besoin cependant, dans l'étude du parenchyme pour fibrose, dilatation des bronches, pneumothorax, pneumoconioses, pneumopathies infectieuses... Par contre, l'étude d'un (éventuel) cancer bronchique ou l'étude du médiastin requiert l'injection iodée.

Il convient de noter qu'il faut perfuser les patients au bras gauche, de façon à opacifier le tronc veineux brachiocéphalique gauche. Ceci permet de bien délimiter l'espace prévasculaire rétrosternal du médiastin, ou loge thymique.

Les méthodes d'opacifications sont multiples : bolus, infusion iodée lente, méthode mixte combinant bolus et infusion iodée, injecteur automatique avec débit élevé pour la recherche d'embolie pulmonaire...

Étude des hiles

Il convient d'employer une fenêtre large, des coupes fines, et le plus souvent d'utiliser des bolus fractionnés iodés, de façon à séparer ce qui est artère et veine pulmonaire de ce qui est éventuelle adénopathie ou éventuelle tumeur. L'étude d'un « gros hile », détecté en RT, doit pouvoir répondre à la question : tumeur ou hile vasculaire paranormal ?

Dans le cancer bronchique, l'étude des artères pulmonaires est décisive pour prévoir la résécabilité chirurgicale, surtout à gauche (raisons anatomiques).

Étude d'un nodule pulmonaire

La détection d'un nodule pulmonaire doit se faire en coupes épaisses (8-10 mm) spiralées. Les coupes de 1 mm ne seront utilisées qu'à bon escient, c'est-à-dire une fois la cible précisée et pour réaliser une densitométrie non polluée.

Le nodule doit toujours être étudié à la console, grâce au jeu de fenêtrage, pour rechercher en son sein l'existence ou non d'un bronchogramme aérique, d'une calcification, d'une zone nécrotique ou encore d'une zone grasseuse. Enfin, le comportement iodé d'un nodule est indispensable à étudier pour pouvoir affirmer qu'il s'agit bien d'un nodule parenchymateux, présentant un rehaussement, et donc bien de nature tissulaire [3].

Pratique des ponctions biopsies

La pratique des ponctions biopsies est bien réglée : le repérage doit être le plus méticuleux possible, et le geste de ponction le plus rapide et le

plus atraumatique possible en évitant de traverser les scissures, en ne faisant qu'un trajet...

Pendant le repérage, il conviendra de réaliser une opacification iodée, de façon à reconnaître d'éventuels vaisseaux sur le trajet de la ponction. Cette opacification iodée sert aussi à apprécier les zones de nécrose intratumorale, qu'il conviendra d'éviter pour que la prise biopsique soit de bonne qualité. Il faut réaliser enfin une coupe après ponction pour savoir s'il s'est produit (ou non) un pneumothorax et en connaître l'importance. En pratique, ce risque n'est pas nul. Il est de l'ordre de 15 % dont 5 % nécessitent une exsufflation. Après ponction, une nuit d'hospitalisation nous semble le plus souvent nécessaire par prudence.

Étude de l'extension médiastinale

Il est nécessaire d'utiliser toujours l'opacification iodée et de réaliser les coupes adéquates, c'est-à-dire celles passant par les deux artères pulmonaires.

Il est indispensable d'apprécier l'existence d'adénopathies sous-carinaires (N2 dont on sait la valeur frontière) et, surtout, l'existence d'adénopathies controlatérales (N3). Il faut connaître l'existence d'éventuelles adénopathies sous-diaphragmatiques péri-oesophagiennes dans le cas des néoplasmes lobaires inférieurs.

La TDM « thoracique » doit, de toute façon, « descendre » jusqu'aux surrénales, lieux de métastase possibles dans un cancer bronchique.

Étude du parenchyme

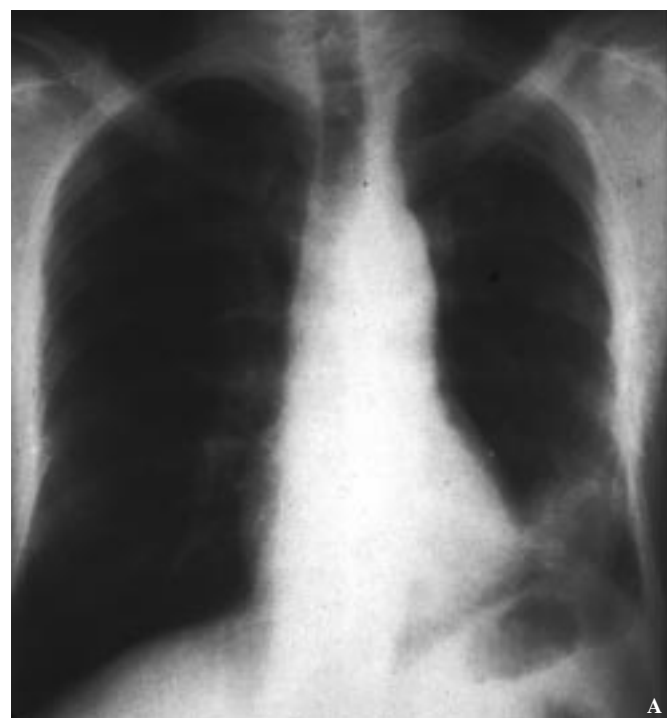
La haute résolution (HR) est obtenue par une épaisseur de coupe millimétrique, et un champ réduit (un seul poumon ou même moins). La matrice doit être « serrée », (512 au moins). L'algorithme doit être « sharp » c'est-à-dire de type « passe-haut ». La TDM-HR optimale peut « descendre » jusqu'à des tailles très petites pour chaque pixel de l'ordre de 0,4 mm, soit 400 microns, c'est-à-dire deux à trois alvéoles ! La zone périphérique corticale est la mieux étudiée [4] (les 2 cm de cortex utile cf fig 8).

Il faut savoir étudier le parenchyme pulmonaire en procubitus dans les maladies interstitielles et professionnelles (amiante), pour se dédouaner des phénomènes de gravitodépendance et réaliser des coupes en expiration pour rechercher les trappages des bronchiolites.

ÉCHOGRAPHIE THORACIQUE

Le « positionnement » de l'échographie thoracique est paradoxal. En effet, il s'agit d'une technique d'imagerie qui est tout à fait utile, voire indispensable, dans la pratique quotidienne et à la fois relativement annexe et limitée dans le concert de l'imagerie thoracique. Les limitations de l'échographie sont dues au paramètre physique lui-même : l'air parenchymateux pulmonaire est un ennemi irréductible des ultrasons, alors que l'eau est son amie. La visualisation parcellaire (en « gros plan ») que cette méthode fournit, est aussi une autre limitation. Elle ne peut être envisagée qu'en deuxième intention, d'après les déductions réalisées sur la RT et que s'il y a de « l'eau » ou un « équivalent-eau ».

L'application de l'échographie à la pathologie thoracique est récente et ne date que des années



9 Pathologie pleurale.
A. Radio thoracique (RT).
B. Échographie d'un épanchement pleural.
C. Nodule sous pleural vu en tomodensitométrie (TDM).



1980, avec l'apparition du temps réel. Les premières applications ont été tournées vers la pathologie pleurale (épanchements et plaques) et vers les problèmes posés par les hémithorax opaques (notamment postpneumonectomie). L'échographie peut guider une ponction transthoracique à la condition que la masse pulmonaire ou médiastinale soit au contact de la paroi (fig 9).

La technique d'exploration échographique du thorax s'est enrichie de l'échographie de haute fréquence, qui permet une étude fine mais peu profonde, c'est-à-dire l'étude des territoires pariétaux ou pleuropulmonaires superficiels. Une sémiologie nouvelle peut voir le jour comme conséquence de cette innovation technologique, mais elle est d'un intérêt discutable, face aux précisions sémiologiques des autres méthodes d'imagerie (notamment TDM) et face à la difficulté de sa propre reproductibilité entre divers opérateurs. Enfin, une technique particulière vient d'apparaître, où l'échographe est couplé à un endoscope œsophagien (ETO), ce qui permet une exploration directe de l'œsophage et de son environnement : médiastin moyen, aorte et cœur. Cette nouvelle technique peut participer au bilan d'extension des cancers bronchiques pour ce qui est du T médiastinal et du N2 ganglionnaire.

D'autres applications peuvent être envisagées : cancer de l'œsophage, kystes bronchogéniques, région sous-carinaire et en urgence, l'étude de l'aorte traumatique ou des dissections aortiques.

IRM THORACIQUE

L'IRM a encore peu d'indications en pathologie thoracique du fait de son « trou noir » en matière de parenchyme pulmonaire. Elle est fortement concurrencée par la TDM spiralée, alors que ses performances objectives, en matière de médiastin, de cœur ou de paroi sont supérieures (fig 10). L'IRM n'utilise pas les produits de contraste iodés ni les rayons X, ce qui est important chez la femme enceinte, l'enfant, l'insuffisant rénal, etc. Des progrès décisifs en rapidité permettant l'acquisition en apnée et l'angiographie pulmonaire par IRM sont à nos portes^[5]. On peut rêver de l'utilisation de produits de contraste en aérosol (notamment d'Hélium [³He] activé) et d'une approche de la fonction respiratoire par IRM.

RADIOLOGIE VASCULAIRE THORACIQUE

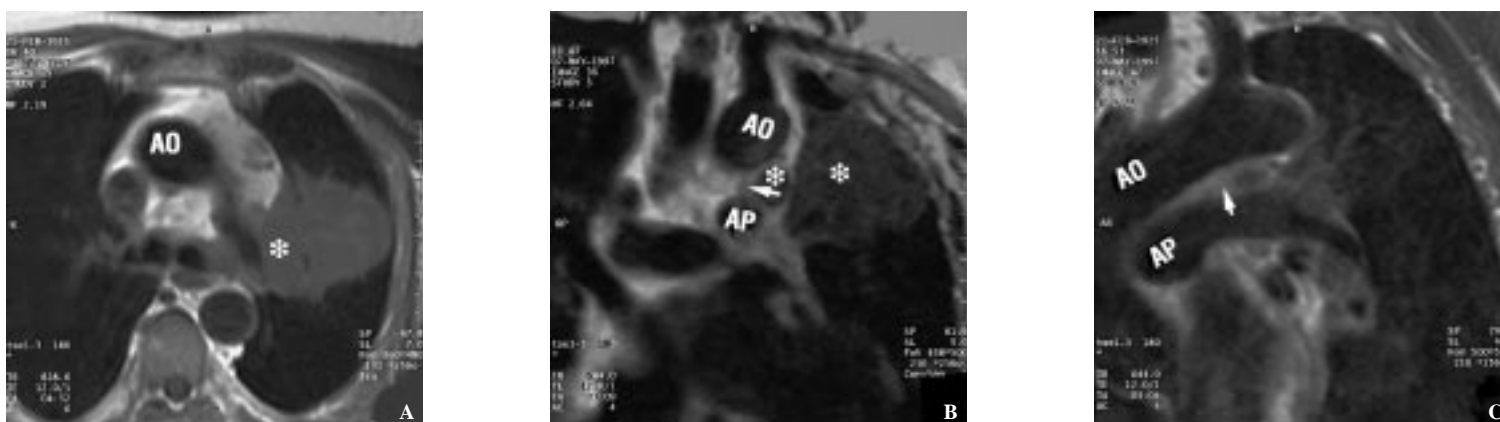
Le thorax présente deux types de vascularisation. D'un côté la vascularisation systémique à haute pression (aorte, artères bronchiques) avec le système veineux correspondant (veine cave, veines azygos, veines intercostales, mammaires internes...) se drainant dans l'oreillette droite. De l'autre, la vascularisation fonctionnelle à basse pression (artères pulmonaires) et le drainage du sang « réoxygéné » par les veines pulmonaires vers l'oreillette gauche.

L'arrivée du scanner spiralé a fait brutalement chuter le nombre d'aortographies ou d'angiographies pulmonaires^[6, 7]. C'est une bonne chose pour le patient que l'angioscanner puisse donner des renseignements équivalents ou presque, alors qu'il ne subit qu'une simple intraveineuse. Nous y reviendrons par exemple à propos de la stratégie actuelle face à une suspicion d'embolie pulmonaire.

Il reste cependant au radiologue interventionnel quelques activités. Il peut être amené à placer un cathéter dans les artères pulmonaires pour en mesurer la pression. Il peut poser des endoprothèses dans une veine cave supérieure dont le blocage par une extension médiastinale de cancer ou un lymphome est responsable d'un syndrome cave. Il pourra être amené à occlure une fistule artérioveineuse (FAV) dans le cadre d'une maladie de Rendu-Osler-Weber. Plus rare dans nos régions, est l'éventualité de devoir occlure un anévrisme artériel pulmonaire dans le cadre d'une maladie de Behçet.

En revanche, il reste fréquent d'avoir à intervenir par artériographie bronchique et systémique devant des hémoptysies graves et répétées. Dans ce cadre, le rôle de l'artériographie bronchique a changé. Elle ne participe plus tellement à l'étape diagnostique. La fibroscopie bronchique et la TDM préalables donnent le plus souvent l'étiologie des hémoptysies (bronchectasies, séquelles de tuberculose, aspergillomes intracavitaires ou encore tumeur). L'artériographie bronchique est devenue thérapeutique : localiser l'artère bronchique en cause et l'emboliser pour obtenir un répit temporaire ou dans les meilleurs cas, permanent.

Cet examen n'est pas sans risque, et il convient de bien peser ses indications. Il n'est requis que si les moyens médicaux sont en échec, que si le malade est inopérable alors que les hémoptysies persistent et menacent (risque mortel). Il doit être réalisé par une équipe entraînée, comprenant un anesthésiste et un opérateur rompu au cathétérisme sélectif. Le risque principal est un risque neurologique médullaire. En effet, les artères intercostales et les artères bronchiques (surtout à droite) peuvent donner des rameaux médullaires de très petite taille (150 microns, soit 0,15 mm) donc difficiles à voir et pourtant, à ne surtout pas emboliser. Il convient de réaliser cette artériographie avec un matériel très performant et en numérique, de façon à pouvoir réaliser des tests « scopiques » répétés avant, pendant et après les divers temps du cathétérisme et de l'embolisation. La présence d'un rameau spinal que l'on ne pourrait pas « shunter » par un cathétérisme supersélectif, doit faire renoncer à l'embolisation. Le patient doit être dûment prévenu des risques encourus si son état de conscience le lui permet. Malgré ses dangers, l'embolisation bronchique reste



10 Imagerie par résonance magnétique (IRM) : cancer bronchique gauche étendu au médiastin et à l'artère pulmonaire gauche.

A. Vue axiale.

B. Vue frontale.

C. Vue oblique.

AO : aorte ; AP : artère pulmonaire ; ligament artériel (flèche) ; cancer lobaire supérieure gauche (astérisque).

souvent le dernier recours. Elle doit être réalisée de façon à pouvoir être itérative en cas de récurrence.

ÉLÉMENTS DE SÉMILOGIE RADIOLOGIQUE THORACIQUE

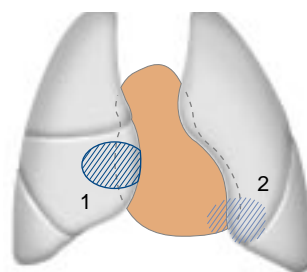
La sémiologie du cliché standard est très souvent explicitée grâce à la TDM et « revisitée ». De cette façon, elle devient plus facile à apprendre, car plus évidente à comprendre. La TDM authentifie ou, au contraire, récuse l'interprétation du standard. En TDM, l'appartenance médiastinale, pariétale, pleurale ou même bronchique d'une lésion devient évidente.

● Signe de la silhouette

Le signe « de la silhouette » est le signe sémiologique de base générique dans l'interprétation d'un cliché thoracique. Il a été vulgarisé par Felson. Ce signe est le « compas » du radiologue. Il s'utilise aussi bien en radioanatomie normale qu'en pathologie sur le cliché standard. Il est dû au fait que tout ce qui est visible dans un thorax, l'est grâce à l'air (peu dense) qui le « silhouette ». À l'inverse, ce qui n'est pas silhouetté n'est pas visible.

Une opacité thoracique, de densité eau, en contact avec le bord du cœur ou de l'aorte, efface l'image de ce bord (densité eau + densité eau). Cette opacité se fond alors avec l'opacité cardiovasculaire. Les deux opacités ne sont plus séparables. Comme dans une silhouette, il n'existe plus qu'une seule limite périphérique. Ce signe a une grande valeur pour la détermination topographique d'une opacité intrathoracique et ceci avant même la réalisation du cliché de profil. En pratique, si deux opacités, de densité égale eau, donnent entre elles naissance à un signe de la silhouette, c'est qu'elles sont dans un même plan. Ainsi, une opacité pulmonaire de la base qui efface l'un des bords du cœur est toujours de siège antérieur au contact du cœur (lobe moyen à droite et lingula à gauche). Si deux opacités, de densité égale eau, ne se confondent pas, si elles sont séparables, c'est qu'elles ne sont pas situées dans le même plan et séparées par l'air.

Une opacité de la base qui n'efface pas le bord du cœur est postérieure à celui-ci et correspond aux lobes inférieurs dont l'air la silhouette (fig 11).



11 Signes de la silhouette (Felson) appliqués aux opacités pulmonaires. 1. Opacité pulmonaire antérieure ; 2. opacité pulmonaire postérieure.

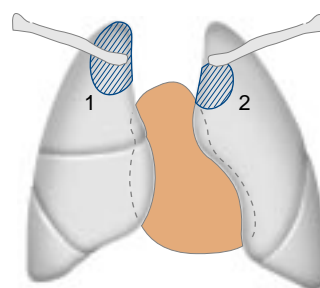
Ce signe « générique » explique la formation des lignes et bords du médiastin. Ainsi, la ligne ou bord aortique se fait de face sur son bord gauche (aorte-air) et non sur son bord droit (aorte-médiastin, soit pas de contraste). De profil, le « silhouettage » de l'aorte n'est constant que pour la crosse, et le diaphragme gauche est celui qui disparaît en avant du fait d'un contact avec le ventricule gauche qui efface sa silhouette.

Signe du recouvrement hilair

Aux hiles, les vaisseaux peuvent être dilatés (gros hile) ou être recouverts par une tumeur ou des adénopathies. D'où les signes de la convergence hilair ou du recouvrement hilair.

Signe cervicothoracique (fig 12)

Si on réalise une coupe anatomique sagittale du thorax, on constate que le sommet du poumon ou apex est postérieur.



C'est ainsi qu'une tumeur médiastinale opaque, visible au-dessus des clavicules, est forcément entourée d'air, donc postérieure.

Une opacité tumorale médiastinale supérieure, dont le bord externe disparaît au-dessus de la clavicule, est obligatoirement antérieure, comme un goitre plongeant antérieur, dit cervicothoracique.

Signe thoracoabdominal ou signe de « l'iceberg » (fig 13)

Si une opacité basale a des bords parfaitement dessinés, c'est qu'elle est entourée d'air, donc intrathoracique. Si le bord inférieur n'est pas silhouetté par l'air, la masse peut avoir un prolongement sous-diaphragmatique. Il s'agit du même signe que précédemment, mais à l'autre « orifice » du thorax.

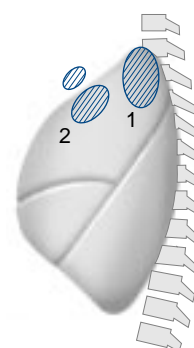
● Syndrome pleural et pariétal

Le syndrome pariétal témoigne d'une masse pariétale. La lyse costale signe le plus souvent la malignité du processus (tableau II).

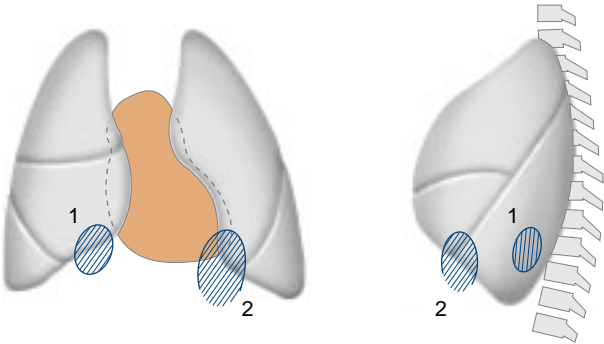
Le syndrome pleural regroupe l'ensemble des informations qui, sur un cliché thoracique, témoignent de la présence d'un épanchement gazeux ou liquidien, libre ou cloisonné, à l'intérieur de la grande cavité pleurale ou des scissures (fig 14).

● Syndrome bronchique

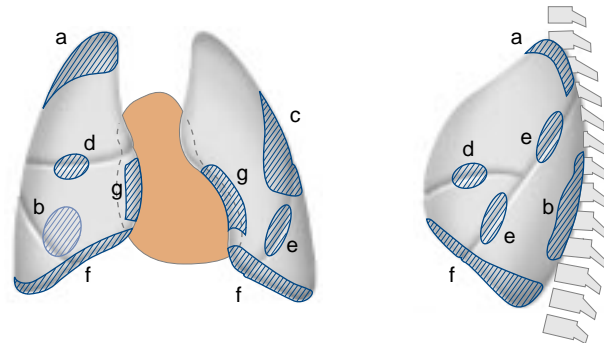
Ses signes peuvent être directs (bronches trop visibles), ou indirects (conséquences fonctionnelles ventilatoires et circulatoires de l'atteinte bronchique).



12 Signe cervicothoracique. 1. Opacité médiastinale postérieure ; 2. opacité médiastinale antérieure.



13 *Signe thoracoabdominal ou signe de l'iceberg. 1. Opacité intrathoracique ; 2. opacité thoracoabdominale.*



14 *Pleurésies partielles et enkystées. a. pleurésie apicale ; b. pleurésie enkystée postérieure (image en cocarde) ; c. pleurésie pariétale axillaire ; d. pleurésie scissurale (petite scissure) ; e. pleurésie scissurale (grande scissure) ; f. pleurésie diaphragmatique, g. pleurésie médiastine.*

Signes directs bronchiques

Les bronches normales ne sont pas radiologiquement visibles, sauf en périhilaire, et ne contribuent pratiquement pas à la formation de l'image radiologique thoracique au-delà des segmentaires. Les bronches peuvent devenir visibles dans trois conditions :

- lorsque les parois sont épaissies : « en rails » ou en « jumelles » ;
- lorsqu'elles sont normalement remplies d'air et entourées de parenchyme pulmonaire anormalement densifié : c'est le signe du « bronchogramme aérique » (pneumopathies) ;

- lorsque leur lumière est occupée par des sécrétions muqueuses ou purulentes et qu'elles sont entourées de parenchyme pulmonaire normalement aéré : il s'agit de bronchomucocèles, souvent impossibles à distinguer des opacités vasculaires, sauf si elles sont dilatées : « en massue », « en doigt de gant », en « V » ou en « Y ».

Dans les bronchectasies, la bronche dilatée prend l'aspect d'une bague et l'artère devient son chaton. Dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), c'est l'artère qui est plus grosse (image « en sceau » ou « en pain à cacheter ») (fig 3).

En fait, ces signes sont plus faciles à observer en TDM-HR, et la TDM est devenue la référence pour le diagnostic des dilatation des bronches (DDB).

Signes indirects du syndrome bronchique

Ils sont les plus visibles. Il s'agit des conséquences sur la ventilation (atélectasie rétractile ou à l'inverse piégeage) et sur la perfusion (hyperclartés par hypoperfusion).

Syndrome alvéolaire

Il s'agit de l'ensemble des signes radiologiques consécutifs à la disparition de l'air habituellement contenu dans les alvéoles pulmonaires, qui est remplacé par un liquide exsudé ou transsudé, ou par des cellules bénignes ou malignes. Il y a « hépatisation pulmonaire », sans réduction de volume du parenchyme, contrairement à l'« apneumatose » de l'atélectasie par obstacle bronchique, qui condense en rétractant (condensation pulmonaire rétractile).

Les opacités « alvéolaires » sont caractérisées par : des bords flous et dégradés, sauf l'arrêt net sur scissure, une densité hydrique, une confluence par les pores de Kohn et les canaux de Lambert, une systématisation possible (triangulaire ou aile de papillon), un bronchogramme ou un lobulogramme aérique. Leur évolution est le plus souvent rapide (pneumopathies, oedème).

La taille des images est directement fonction de l'unité anatomique intéressée (acinus ou lobule) et de leur nombre.

Elles peuvent être indépendantes, très petites et multiples. Elles réalisent alors une véritable miliaire alvéolaire, dont le diagnostic radiologique est impossible à faire avec une miliaire interstitielle. C'est le cas de la miliaire posthémoptoïque, ou de l'exceptionnelle microlithiase alvéolaire, dont la TDM a d'ailleurs montré la composante interstitielle pariétoalvéolaire associée.

Tableau II. – Étiologies des anomalies extrapleurales ou pariétales.

I - Variantes de la normale

- mamelon et sein - prothèse mammaire
- plis cutanés chez les sujets couchés (réanimation et pédiatrie)
- graisse sous-pleurale (obèses, Cushing, corticothérapie)
- muscle pectoral hypertrophié (travailleurs manuels)

II - Traumatismes

Accidentels :

- fractures de côtes
- cals

Iatrogènes :

- fractures de côtes après massage cardiaque
- hématome après ponction
- sympathectomie avec collection séreuse
- pneumothorax extrapleurale thérapeutique
- séquelles de chirurgie thoracique

III - Lésions des parties molles

Externes :

- papillomes
- molluscum pendulum,
- lipomes,
- neurinomes en bissac

Internes :

- fibromes
- lipomes

- présence de tissu celluloadipeux, dans les agénésies lobaires ou pulmonaires
- tumeurs neurogènes (neurinomes)
- agénésies et atrophies musculaires (syndrome de Poland)
- parasites nécrosés

IV - Lésions osseuses

Tumeurs :

- malignes :
 - métastases (poumon, sein, rein, thyroïde, etc)
 - myélomes
 - Hodgkin
 - chondrosarcomes
 - sarcome ostéogénique
- bénignes :
 - hémangiome costal
 - chondromes
 - granulome éosinophile
 - kyste anévrysmal, fibrochondromyome, tumeur à myéloplaxe, ostéome, ostéoblastome, exostose

Infections :

- ostéite tuberculeuse
- mycose
- parasitoses

Autres :

- dysplasie fibreuse
- hyperparathyroïdie

Tableau III. – Étiologies des syndromes alvéolaires.**Localisés**

- pneumonie bactérienne
- infarctus
- tuberculose
- mycose

Diffus

- Aigus :
 - OAP, lésionnels ou hémodynamiques
 - pneumopathies inhabituelles
 - maladie des membranes hyalines
 - syndrome d'inhalation
 - hémorragies intrapulmonaires
 - après traumatisme
 - sous anticoagulants
 - dans l'hémosidérose (en phase initiale)
- Chroniques :
 - tuberculose, mycose
 - cancer alvéolaire
 - BBS (forme alvéolaire)
 - Hodgkin (forme parenchymateuse)
 - protéinose alvéolaire
 - pneumopathies par inhalation d'huiles minérales
 - microlithiase alvéolaire

Elles peuvent se regrouper pour former des opacités « en rosette », comme dans une bronchopneumonie débutante.

Elles peuvent former des opacités lobulaires ou sous-segmentaires de densité variable avec des clartés aériques interposées (lobules aérés ou bronchogrammes aériques) comme dans les pneumonies.

Quatre étiologies dominent le syndrome de comblement alvéolaire (tableau III) :

- s'il est localisé :
 - pneumonie ;
 - infarctus pulmonaire ;
- s'il est diffus :
 - œdème pulmonaire alvéolaire hémodynamique ou lésionnel ;
 - bronchopneumopathies en foyers.

Mais on se rappellera que le comblement alvéolaire n'est pas toujours bénin, et qu'un cancer bronchioloalvéolaire peut se manifester ainsi.

On peut nommer opacités pseudoalvéolaires (en standard et surtout en TDM), les opacités qui miment le comblement alvéolaire mais qui sont dues, en fait, à une inflation interstitielle assez importante pour comprimer de l'extérieur les espaces aériens distaux. Cet aspect se voit dans les lymphomes, la sarcoïdose etc.

● Syndrome interstitiel

L'interstitium pulmonaire ou tissu de soutien bronchoalvéolopleurale, est invisible radiologiquement à l'état normal car il est trop fin. Il ne deviendra visible et ne donnera une « image radiologique » que dans des circonstances pathologiques :

- infiltration liquidienne (œdème pulmonaire interstitiel) ;
- stase veineuse et/ou engorgement lymphatique (cœur gauche, lymphangite) ;
- prolifération cellulaire ou tissulaire anormale (granulomatose, fibrose).

Le syndrome radiologique dit « interstitiel » regroupe l'ensemble des informations qui témoignent de l'atteinte pathologique avec épaississement de l'un ou de plusieurs des compartiments du tissu interstitiel pulmonaire :

- compartiment périlobulaire ou interlobulaire (cloisons septales) ;
- compartiment périclavculaire hilipète dit « de conduction » ;
- compartiment périclavculaire ou interlobulaire (cloisons septales) ;
- compartiment pariétoalvéolaire ou intralobulaire (membrane d'échanges gazeux) ;
- compartiment sous-pleural périphérique.

Ce syndrome radiologique n'apparaît bien que s'il est pur. Il peut être masqué par un syndrome alvéolaire surajouté. En effet, l'interstitium (densité eau) ne sera visible que si les alvéoles sont aérés (densité air). Mais le passage de l'un à l'autre est fréquent, ainsi que leur association. En pratique, il existe souvent une atteinte combinée que l'on nommera « infiltrative », où la dominante est plus ou moins interstitielle ou plus ou moins alvéolaire. L'évolution du syndrome interstitiel ou infiltratif est le plus souvent chronique.

Les opacités interstitielles dominantes sont des opacités à bords nets, non confluentes, non systématisées, sans bronchogramme aérien, de topographie ni vasculaire ni bronchique, mais aléatoire avec des intervalles libres à limites franches. Il peut s'agir de nodules ou de réticulations comme les fameuses lignes de Kerley de l'hypertension veineuse.

Il faut rappeler ici que l'épanchement pleural est de nature interstitielle (pleurésie cardiaque et œdème pulmonaire interstitiel associés, par exemple, dans l'insuffisance cardiaque gauche).

La TDM-HR a beaucoup apporté dans l'étude fine du syndrome interstitiel et de la pathologie infiltrative. La première chose que la TDM apporte, c'est l'affirmation de l'existence même du syndrome : présence en TDM alors que la RT paraissait normale (30 % des cas dans certaines pathologies) et au contraire, absence dans 30 % des cas du fait de mauvais clichés en basse tension (mal pénétrés et majorant la « trame ») ou de clichés mal interprétés (syndrome bronchique faisant croire à tort à un syndrome interstitiel).

En TDM, on sépare aujourd'hui les opacités infiltratives en trois groupes :

- les nodules (micro ou macro) ;
- les épaississements linéaires et réticulés (lignes et septa) ;
- les densifications, distorsions et rétractions fibreuses, avec kystes en rayon de miel comme stade terminal de destruction.

DÉMARCHE RADIOLOGIQUE DEVANT DES SITUATIONS CLINIQUES CONCRÈTES (PRESCRIPTION ET STRATÉGIE)

● Devant un tableau clinique fébrile évoquant une pneumopathie infectieuse

Un patient fébrile, avec toux et expectoration, doit avoir une RT. Celle-ci pourra asseoir le diagnostic, aider à guider le probabilisme thérapeutique puis à suivre l'évolution.

La pneumonie franche lobaire aiguë (PFLA) est facile à reconnaître avec son opacité alvéolaire

segmentaire ou lobaire à bords dégradés, mais avec arrêt net sur scissure et avec, (parfois), bronchogrammes aériques. On pensera au pneumocoque, mais toutes les PFLA ne sont pas à pneumocoque (légionelles, autres...) et, à l'inverse, tous les pneumocoques ne font pas des PFLA (fig 15).

Quand on constate **plusieurs foyers alvéolaires segmentaires distincts**, on évoque une bronchopneumonie dont l'acte de naissance est dans la bronchiole et non pas dans les alvéoles comme pour la pneumonie. Elle peut être à staphylocoque (ou autres) et peut ultérieurement confluer en un foyer dominant. Il faut se souvenir que la tuberculose est, au départ, une bronchiolite avec bronchopneumonie intralobulaire périphérique, et que ses « infiltrats » sont habituellement apicodorsaux. La TDM-HR pourra être utile dans les cas débutants ou douteux actuels de tuberculose (migrants, sida...), en montrant l'aspect « d'arbre en fleurs » et de « verre dépoli » qui précède la caverne. Une pneumopathie rapidement excavée peut être due à des bacilles à Gram négatif (klebsielles et autres) ou encore aux nocardias sur un terrain légèrement débilité. Là encore, la TDM peut être utile pour percevoir la nécrose avant la RT.

Les pneumonies atypiques, virales ou à germes apparentés, ont une présentation plus diffuse et interstitielle, sans véritable foyer au début. Le tableau IV différencie les diverses pneumopathies, au plan radioclinique, et le tableau V tente une approche radiobactériologique encore très aléatoire.

Dans les atteintes hématogènes, les foyers sont petits, ronds, périphériques sous-pleuraux et ont tendance à s'excaver vite. C'est le cas des staphylococcies (fig 15) (venant de foyers périnéphrétiques ou autres), ou des valvulopathies infectieuses emboliques (chez le valvulaire ou le drogué intraveineux par exemple).

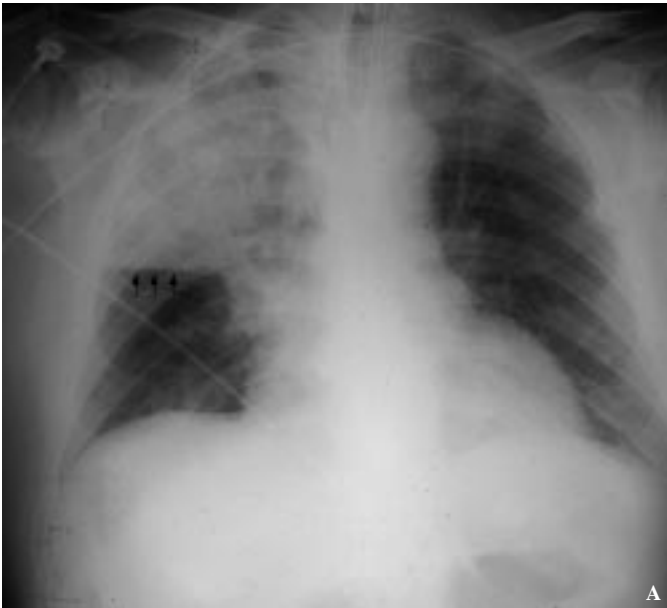
Chez le sujet HIV positif, une « bronchite » qui dure doit faire rechercher une pneumocystose pulmonaire avec ses opacités floconneuses diffuses, en « verre dépoli ». Il faut savoir qu'au début la pneumocystose peut avoir une RT d'apparence normale alors que la TDM peut déjà percevoir un état de « verre dépoli ». De nombreux germes opportunistes peuvent concerner le poumon du sida, en dehors de *Pneumocystis*, ainsi que des germes banals non-opportunistes, qui donnent des lésions plutôt en foyers. Il convient de corréler le cliché radiologique au statut immunitaire (charge virale, CD4).

Signalons, pour terminer, une affection rare mais à connaître, qui crée un état pseudogrippal avec des foyers de bronchopneumonie qui ont la particularité d'être migrants et non sensibles aux antibiotiques, alors qu'ils sont très corticosensibles. Il s'agit de la bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique (BOOP) décrite par Epler en 1985, mieux nommée pneumonie organisée cryptogénique (POC).

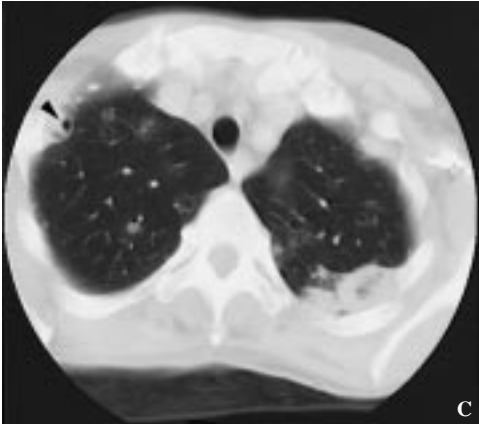
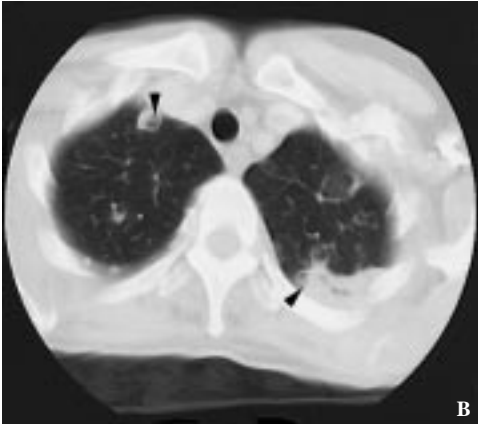
Quant au contrôle évolutif sous traitement d'une pneumonie, il faut répéter ici qu'il doit être clinique avant tout et qu'il n'est pas utile de réaliser un cliché de contrôle avant 15 jours.

● Devant une toux chronique de l'adulte

La toux est un motif fréquent de consultation de médecine générale. Elle est dite chronique lorsqu'elle persiste plus de 2 à 3 mois. Quatre causes sont responsables de la majorité des cas :



15 *Pneumonie franche lobaire.*
A. Radiographie thoracique (RT) : pneumonie franche lobaire aiguë, opacité lobaire dégradée sauf l'arrêt net sur scissure. Le germe n'est pas un pneumocoque mais une légionelle (têtes de flèches).
B. Nodules excavés hématogènes (staphylococcie).
C. Nodules excavés hématogènes (staphylococcie).



- jetage postérieur dû à une rhinite ou une rhinosinusite chronique ;
- bronchite chronique ;
- asthme ;
- reflux gastro-oesophagien.

L'interrogatoire, l'examen physique, le cliché thoracique et un bilan biologique simple permettent, dans la grande majorité des cas, d'identifier une cause, et de proposer un traitement étiologique efficace. Plus rarement, la toux est isolée et persiste

malgré des traitements d'épreuve. D'autres examens sont nécessaires, dont le choix est guidé par le terrain, les caractères sémiologiques de la toux et la fréquence des étiologies :

- radiographies des sinus ;
- TDM thoracique ;
- exploration fonctionnelle respiratoire ;
- pHmétrie œsophagienne ;
- échocardiographie ;
- fibroscopie bronchique.

Plusieurs causes de toux peuvent être associées chez le même sujet.

Quel est l'intérêt du cliché thoracique devant une toux chronique ?

La RT doit être systématique devant une toux persistante car elle peut découvrir des nodules et/ou des infiltrats (parfois excavés) des apex pulmonaires, évocateurs d'une tuberculose. Un cancer bronchique, des dilatations des bronches, une fibrose pulmonaire peuvent être également révélés.

Plus fréquemment, la radiographie objective une cardiomégalie (index supérieur à 50 %) et des images de poumon cardiaque :

- redistribution vasculaire vers les sommets avec gros hile ;
- comblement des culs-de-sac pleuraux ;
- épaississement des scissures ;
- opacités linéaires sous-pleurales aux bases, de type lignes de Kerley.

Quand la RT est normale, une cause non respiratoire ou non radiovisible doit être recherchée, en se basant sur la sémiologie clinique et la fréquence des étiologies.

Quelles sont les causes de toux chronique avec cliché thoracique normal ?

Le tableau VI tente de répondre à cette interrogation.

● **Chez l'enfant**

Un tableau fébrile saisonnier peut être dû aux bronchopneumonies banales, le plus souvent virales, puis surinfectées. Devant la répétition des épisodes, il peut être utile de vérifier les sinus, en se rappelant qu'avant 7 ans, il est habituel que les sinus frontaux ne soient pas « creusés ». Le cliché du

Tableau IV. – Diagnostic différentiel théorique entre pneumopathies bactériennes et virales.		
	Pneumopathies bactériennes	Pneumopathies virales
Début	Brutal (horaire)	Progressif - Atteinte des voies aériennes supérieures
Signes généraux	Fièvre à 40 °C en plateau, frissons intenses	Fièvre < 39 °C à petits frissons
Signes fonctionnels	Point de côté Toux productive (expectoration hémoptoïque mucopurulente)	Toux sèche - Pas de douleur thoracique
Signes physiques	Syndrome de condensation	Pauvres ou nuls (râles sous-crépitants, râles bronchiques)
Signes biologiques	Leucocytose à polynucléaires neutrophiles Hémocultures parfois positives	Leucopénie-neutropénie Sérologie
Signes radiologiques	Syndrome alvéolaire	Opacité hilifuge non systématisée Infiltrats hétérogènes Pneumopathie interstitielle diffuse
Réponse aux antibiotiques	Bonne	Nulle (sauf en cas de surinfection)

Tableau V. – De l'imagerie au germe... mais quelques corrélations. Foyers bronchopneumoniques périphériques et migrateurs : BOOP ou POC.

Caractère systématisé unilatéral et alvéolaire	Pneumocoque mais le pneumocoque peut avoir d'autres aspects
Opacité diffuse ou lobaire inférieure, plutôt interstitielle et non systématisée	Haemophilus, virus
Opacité alvéolaire non systématisée bilatérale asymétrique (parfois hémorragie intra-alvéolaire)	Legionella
Localisation aux bases, massive et (pré-) nécrotique	Bacilles à Gram négatif (Klebsiella)
Localisation aux bases en foyers	Staphylocoque
Nodules (excavés) multiples sous-pleuraux	Staphylococcie hémotogène
Signe du halo hémorragique	Aspergillose, Nocardiose

Tableau VI. – Causes des toux chroniques pouvant avoir une RT semblant normale.

Causes fréquentes :	Rhinite et rhinosinusite chroniques Asthme Bronchite chronique, tabagisme Reflux gastro-œsophagien Insuffisance cardiaque gauche Médicaments (IECA, bêtabloquants) Cancers bronchiques Dilatations des bronches
Causes rares :	Laryngite Cancer ORL Lymphangite carcinomateuse bronchique Fausses routes alimentaires Corps étranger intrabronchique Tumeur bronchique bénigne Sarcoidose et fibrose pulmonaire Tumeurs du médiastin, de l'œsophage Pathologie pleurale Parasitoses Sida Bouchon de cérumen

cavum, souvent demandé, ne s'avère pas d'une grande rentabilité. Une pneumopathie récidivante dans le même territoire doit faire suspecter une cause congénitale sous-jacente : atrésie bronchique, séquestration, kyste bronchogénique/broncho-constrictif...

Si le syndrome de pénétration n'est pas retrouvé à l'interrogatoire (enfant-parents), il peut être difficile d'affirmer l'inhalation d'un corps étranger (fragment de jouet, capuchon de stylo à bille, cacahouète...). Le cliché en expiration pourra montrer le siège de l'obstacle en désignant une zone de trappage aérique restant hyperclair car ne se « vidant » pas.

Enfin, chez le tout petit (en crèche ou non) on se méfiera des bronchiolites dont la RT est souvent trompeuse car d'apparence normale. Il faudra chercher la moindre distension avec hyperclarté. Les conséquences à court et à long termes, peuvent être catastrophiques : destructions parenchymateuses, petit poumon clair type MacLeod...

● **Devant un malade porteur d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)**

Les BPCO sont de grands consommateurs de RT et de TDM. Au stade de la bronchite chronique, il

existe peu de signes radiologiques sinon le poumon dit « sale » et la distension quand la bronchite devient obstructive.

La recherche de DDB doit s'effectuer par TDM orientée, ceci est acquis aujourd'hui. Il faut savoir que les asthmatiques anciens deviennent des bronchopathes et présentent des DDB cylindriques de petite importance, visibles en TDM pour 25 % d'entre eux. Les clichés des sinus (fig 16), avec surtout l'incidence de Blondeau, peuvent indiquer une zone à traiter pour couper court au cercle vicieux « sinus bronches ». Durant la crise d'asthme, il n'y a « rien à voir » ou presque. Devant des douleurs au décours d'une crise, une RT peut parfois percevoir un pneumomédiastin dû à l'hyperpression à glotte fermée déclenchée par la crise.

Chez l'emphysémateux, la RT devient typique seulement à un stade évolué. Pour mieux démasquer l'emphysème, il faut réaliser des clichés de face et de profil, en inspiration et en expiration. C'est en expiration en effet que la non-mobilité du diaphragme devenu horizontal du fait de la distension est le mieux démontrée (fig 16). En phase préthérapeutique chirurgicale, ou avant un pneumopéritoine thérapeutique, on apprécie au mieux le « jeu du diaphragme » grâce à l'IRM

dynamique. Un des buts de ces thérapeutiques est justement de redonner un jeu plus satisfaisant aux coupes diaphragmatiques, car il existe une part de la dyspnée liée au diaphragme déficient à côté de celle liée à la destruction de l'« échangeur ». Le sujet BPCO peut se surinfecter, compliquer une bulle, voire faire une embolie. Dans toutes ces hypothèses la TDM sera décisive.

● **Devant un « poumon cardiaque »**

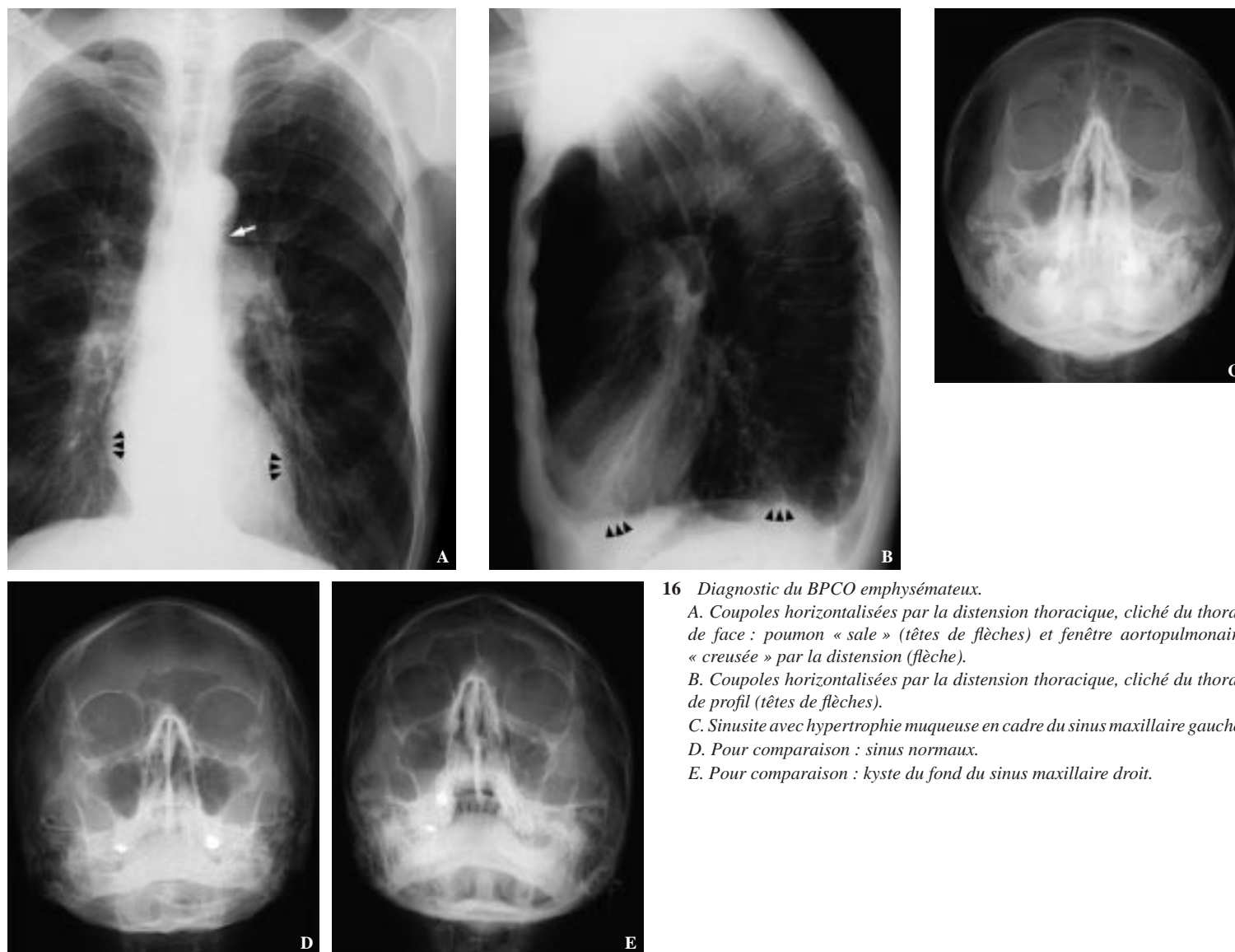
Le poumon du rétrécissement mitral ou de l'insuffisance ventriculaire gauche (IVG) a une sémilogie précise, expliquée par l'hypertension veineuse. La majoration des veines et des septas lobulaires avec œdème interstitiel crée les lignes de Kerley et un petit épanchement basal droit ou scissuraire. On aura enregistré la cardiomégalie en mesurant visuellement l'index cardiothoracique de face mais aussi de profil.

On sait que chez le cardiaque âgé, c'est souvent une pneumopathie intercurrente qui déclenche la crise d'insuffisance cardiaque gauche. Les deux types d'opacités alvéolaires (infectieuse et œdémateuse) peuvent s'entremêler alors. Mais la pneumopathie est plutôt aux sommets et l'hypertension veineuse et l'œdème plutôt aux bases. Peuvent se surajouter les opacités en « verre dépoli » et les majorations septales des pneumonies médicamenteuses, à la Cordarone® notamment. La situation peut devenir complexe d'autant qu'il faudra choisir (ou ajouter ?) : diurétique, corticoïde, suppression de la Cordarone®... Chez les BPCO, c'est l'atteinte du cœur droit qui domine avec l'HTAP, mais il peut s'y ajouter une atteinte gauche par hypoxie myocardique à un stade avancé.

● **Devant une suspicion de cancer thoracique**

Devant une toux persistante, des hémoptysies ou une altération de l'état général, la RT vise à écarter un cancer bronchique ou une tumeur médiastinale. Le cliché découvre malheureusement très souvent (75 % des cas) un état pulmonaire et médiastinal très avancé (T et N), au-delà des possibilités chirurgicales. Parfois même on se trouve devant une métastase (M) osseuse ou cérébrale révélatrice, et c'est la RT qui la rapporte au primitif.

Devant un nodule ou une masse pulmonaire sur la RT, il convient de réaliser d'abord une TDM thoracique avant même la fibroscopie bronchique. En effet, la TDM (spirale) permettra de répondre à la question : le nodule est-il pulmonaire et est-il solitaire ou non ? Elle donnera aussi une topographie précise ce qui améliorera le rendement de la fibroscopie ainsi dirigée. La découverte de métastases lors du bilan TDM pourra faire choisir une biopsie hépatique ou surrénalienne comme lieu du prélèvement diagnostique. Pour les nodules pulmonaires périphériques et isolés inférieurs à 4 centimètres, la fibroscopie bronchique a un rendement bien moindre (55 %) que la ponction percutanée sous TDM (85 %). Si le patient est opérable, pourquoi ne pas l'opérer d'emblée ? En définitive c'est sur l'état général cardiaque et respiratoire d'une part (opérabilité) et sur le bilan TDM (résécabilité) que le chirurgien ou la réunion multidisciplinaire décidera de la chirurgie, puisque reste vrai l'adage qui dit que « tout nodule pulmonaire tissulaire et unique chez un



16 Diagnostic du BPCO emphysémateux.

A. Coupes horizontalisées par la distension thoracique, cliché du thorax de face : poumon « sale » (têtes de flèches) et fenêtre aortopulmonaire « creusée » par la distension (flèche).

B. Coupes horizontalisées par la distension thoracique, cliché du thorax de profil (têtes de flèches).

C. Sinusite avec hypertrophie muqueuse en cadre du sinus maxillaire gauche.

D. Pour comparaison : sinus normaux.

E. Pour comparaison : kyste du fond du sinus maxillaire droit.

sujet opérable... doit être opéré ». Dans ces cas, il peut se concevoir que la fibroscopie soit réalisée seulement en préopératoire. Dans la situation où la masse est plus proximale, la fibroscopie première garde sa valeur.

Dans de nombreux cas, la découverte d'un nodule pulmonaire est une découverte fortuite, le sujet étant asymptomatique et la RT réalisée pour autre chose comme pour une intervention, une embauche... ou à titre systématique.

Que faut-il penser d'un dépistage du cancer bronchique, qui n'existe de façon organisée nulle part dans le monde, et quelle place y aurait la RT ? Nous ne le savons pas. Ce qui est sûr, c'est qu'il faudrait y inclure non seulement l'homme de 50 ans fumeur mais aussi la femme (elle fume) et abaisser l'âge à 40 ans, voire 35 ans. Cela fait beaucoup de monde et beaucoup de clichés ! Qui en seraient les lecteurs ? Est-il si simple de lire en routine des RT pour y déceler de petits nodules de 1 centimètre ? Et quelle périodicité ? Connaissons-nous le temps de doublement de ce(s) cancers(s) ?

● RT systématiques

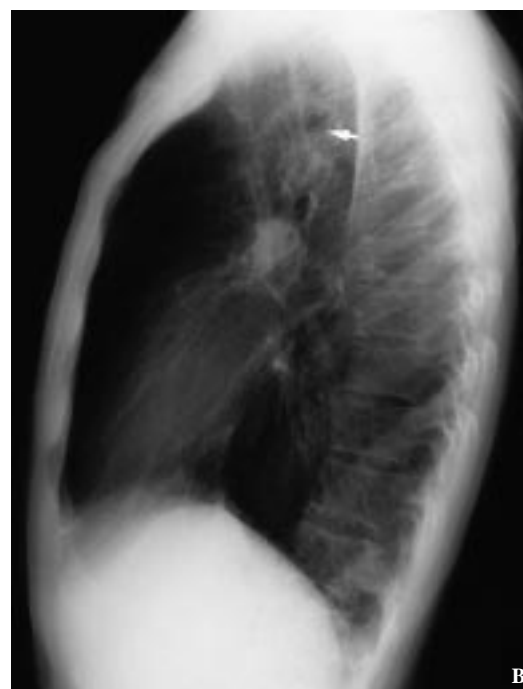
Les RT de médecine du Travail sont (parfois) ciblées sur une population à risque (pneumocarioses, amiante...). Elles peuvent aider à la « réparation » et/ou détecter des masses fortuites. Dans l'exposition à l'amiante, on recherchera des épaississements pleuraux plus ou moins mamelonnés et des nodules parenchymateux.

Le clinicien est souvent amené à prescrire des RT systématiques, « institutionnelles ». Pour les activités sociales, (gardes d'enfants, colonies de vacances...) on y recherchera un état infectieux contagieux. Cette pratique vient de l'époque de l'endémie tuberculeuse, où l'on voulait détecter le sujet bacillifère (fig 17). Comme la tuberculose « revient » de nos jours, nous rappellerons la topographie préférentielle apicodorsale en « postprimaire » et la préférence pour les adénomégalies médiastinales en « primo » (enfants, « migrants »).

Pour les activités sportives, on vérifiera sur la RT l'absence de cardiomégalie, d'anévrisme aortique (Marfan, etc), de plages d'hyperclartés emphysémateuses, ou d'éventuels pneumothorax idiopathiques.

Quant au cliché préopératoire...il n'est plus obligatoire ! On peut concevoir son utilité pour une chirurgie thoracique (mais on interroge la maladie en cause) ou pour une chirurgie à risque thoracique postopératoire (chirurgie digestive lourde et parésie du diaphragme, chirurgie osseuse et risque embolique pulmonaire...). On peut concevoir aussi son utilité pour un sujet « migrant » dont on ne sait rien des antécédents médicaux. On retombe là dans le cas de figure de recherche d'une pathologie contagieuse. Mais dans tous les autres cas et notamment chez l'enfant, la rentabilité est faible. Cependant qui fixe le taux de rentabilité ?

Par ailleurs, on n'oubliera pas qu'une pathologie thoracique peut être bien réelle, alors que la RT est normale (asthme, hémoptysie...).



17 Radiographie thoracique (RT) systématique (embauche) : découverte d'une tuberculose excavée bacillifère en sous-claviculaire droit (têtes de flèche).

● **Devant une suspicion d'embolie pulmonaire**

Il nous paraît utile de faire une mise au point à ce sujet, pour terminer ce tour d'horizon. L'arrivée du scanner spiralé a, en effet, changé la démarche d'imagerie. Ceci surtout chez les BPCO où la scintigraphie est très peu fiable, alors que le balayage spiralé et son angioscanner (équivalent ou presque d'une angiographie pulmonaire) est très performant. Les fenêtres parenchymateuses du scanner étudient aussi le parenchyme et peuvent démasquer des hypoperfusions (pseudoembolies) liées à une évolution de la BPCO. Il faut cependant ne pas se précipiter sur le scanner spiralé devant tout point de côté suspect. L'échodoppler des veines des membres inférieurs et les D-dimères (en-dehors du postopératoire) doivent être réalisés d'abord. Fait dans cet algorithme-là et non pas en premier, le scanner spiralé prendra et gardera toute sa place dans le diagnostic moderne de l'embolie pulmonaire (fig 18).



18 Embolie pulmonaire diagnostiquée par angioscanner spiralé (tête de flèche).

CONCLUSION

L'imagerie thoracique a fait de vastes progrès depuis 10 ans. Elle reste centrée sur la RT et sa lecture. Le couple dominant est celui que forment RT et TDM. La TDM permet en effet des coupes anatomiques fines de tous les compartiments du thorax et ceci avec une grande fiabilité grâce au balayage spiralé.

Les portes d'une bonne prescription sont ouvertes aux cliniciens qui se poseront et qui poseront aux imagiers les bonnes questions... et sauront tout ce qu'on peut attendre d'elle.

Jacques Giron : Professeur.

Nicolas Sans : Praticien hospitalier.

Jean-Jacques Railhac : Professeur.

Service d'imagerie médicale, pavillon Baudot, CHU Purpan, 31059 Toulouse cedex, France.

Michel Clérivet : Médecin généraliste,

31000 Toulouse, France.

Gérard Durand : Pneumologue,

34500 Béziers, France.

Pierre Fajadet : Radiologue,

nouvelle clinique de l'Union, 31240 Saint-Jean, France.

Jean-Paul Senac : Professeur, chef de service,

CHU Arnaud de Villeneuve, 34295 Montpellier cedex 05, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : J Giron, N Sans, JJ Railhac, M Clérivet, G Durand, P Fajadet et JP Senac. Imagerie thoracique moderne. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0960, 1998, 16 p

R É F É R E N C E S

[1] Cordier JF, Brune J. Pneumologie clinique. Paris : Medsi, 1990	[5] Giron J, Senac JP. Manuel d'imagerie thoracique. Montpellier : Sauramps Médical, 1994
[2] Frija J. Radiographie du thorax. Paris : Masson, 1994	[6] Grenier PH. Imagerie thoracique de l'adulte (2° ed). Paris : Flammarion, 1994
[3] Giron J, Aubas P, Senac JP. Gammes et aides en imagerie thoracique. Paris : Masson-Simep, 1991	[7] Remy Jardin M. Imagerie nouvelle en pathologie thoracique quotidienne. Paris : Springer Verlag, 1995
[4] Giron J, Joffre F. Bases physiques et évolution de l'imagerie radiologique. Paris : Masson, 1993	

LE PIED DIABÉTIQUE

C SACHON, A HEURTIER, G HAVAN, A GRIMALDI

Soixante-cinq pour cent des amputations des membres inférieurs des diabétiques sont réalisées après l'âge de 65 ans. Le coût d'une amputation de jambe revient au salaire de deux infirmières à plein temps pendant 1 an. Sur vingt malades diabétiques que suit en moyenne chaque généraliste, un ou deux seulement risquent un jour d'être amputés. Il est essentiel de les dépister, puisqu'une prise en charge spécialisée permet de réduire de 50 % le taux des amputations. L'examen des pieds à la recherche de signes d'artérite ou de neuropathie fait partie du bilan annuel du diabétique. Les diabétiques à risque podologique doivent bénéficier d'un examen des pieds et des chaussures à chaque consultation.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Le pied diabétique est un problème de santé publique, puisque 50 % des amputations de cuisse ou de jambe sont réalisées chez le diabétique. Cinq à 10 % des diabétiques seront un jour amputés d'orteils, de pied(s) ou de jambe(s). L'incidence annuelle des amputations chez les diabétiques est de 50 000 aux États-Unis et d'environ 5 000 en France. Cependant, plusieurs études ont montré la possibilité de réduire de 50 % les amputations des membres inférieurs chez les diabétiques et de diminuer de moitié environ la durée d'hospitalisation pour pied diabétique. Plusieurs questions se posent alors : quels sont les diabétiques à risque ? Pourquoi ne sont-ils pas dépistés ? Comment améliorer le dépistage des diabétiques à risque podologique ? Quelle est la conduite à tenir en cas de plaie du pied chez le diabétique ?

QUELS SONT LES DIABÉTIQUES À RISQUE ?

Les diabétiques à risque podologique, c'est-à-dire à risque d'amputation sont ceux atteints d'artérite ou de neuropathie diabétique. Devant un trouble trophique, on retrouve une fois sur six une artérite isolée, trois fois sur six une neuropathie isolée, et deux fois sur six un pied mixte, artériel et neuropathique.

● Artérite

En cas d'artérite, toute plaie, même minime, risque de ne pas cicatriser. Cela s'explique facilement, puisqu'il faut environ 20 fois plus d'oxygène pour obtenir la cicatrisation d'une plaie cutanée que pour assurer le maintien d'un revêtement cutané. La plaie ne cicatrise donc pas, elle se surinfecte, ce qui entraîne une décompensation brutale avec constitution, en quelques heures, de la gangrène d'un orteil.

● Neuropathie

La neuropathie, quant à elle, intervient par plusieurs mécanismes.

■ Elle supprime les symptômes d'alerte par abolition de la perception douloureuse qui assure la protection normale des pieds contre ses ennemis, au premier rang desquels les chaussures, les durillons, les ongles, les corps étrangers retrouvés accidentellement dans les chaussures, la « chirurgie de salle de bains »...

■ La neuropathie est responsable de troubles de la sensibilité profonde et de troubles moteurs qui entraînent des troubles statiques importants (avant pied rond, pieds creux et orteils en marteau), responsables d'appuis anormaux, source d'hyperkératose, durillons et callosités. Ces durillons deviennent très durs, blessent le tissu sous-cutané et provoquent la formation d'une petite poche hydrique. Le liquide, sous tension lors de l'appui, diffuse entre les tissus et forme une véritable lame de décollement. L'hyperkératose est sèche, elle se fissure et favorise la surinfection avec constitution d'un abcès sous-cutané qui peut diffuser vers l'os, le long des tendons, vers les parties molles, ou au contraire s'ouvrir à la peau et créer le mal perforant plantaire avec sa couronne hyperkératosique. Le mal perforant plantaire, lié à la neuropathie diabétique siège aux points d'appui, c'est-à-dire le plus souvent sous la tête des premier et 5^e métatarsiens.

■ La neuropathie végétative est responsable d'une sécheresse cutanée anormale avec absence de sudation, ce qui favorise une hyperkératose avec développement de durillons et de callosités. Au niveau du talon, l'hyperkératose se fissure et peut se surinfecter, entraînant une nécrose talonnière en cas d'ischémie associée.

■ Enfin, le pied de Charcot est une complication de la neuropathie végétative. Il s'agit d'une ostéonécrose consécutive à des shunts artérioveineux accompagnés d'œdèmes neurotrophiques et de maldistribution sanguine fragilisant les os du pied. La fracture apparaît le plus souvent au sommet de l'arche interne du pied, au niveau du 1^{er} cunéiforme et du scaphoïde. Lors de la fracture, on observe un effondrement de l'arche

interne du pied, avec constitution d'un pied plat élargi, responsable de troubles statiques importants, provoquant durillons et maux perforants.

Caractéristiques des diabétiques à risque podologique :

- ✓ artérite : diminution ou abolition des pouls périphériques ;
- ✓ neuropathie : abolition de la perception douloureuse ;
- ✓ troubles statiques liés aux troubles de la sensibilité profonde ;
- ✓ sécheresse de la peau, hyperkératose liée à la neuropathie végétative ;
- ✓ âge > 65 ans.

POURQUOI CES DIABÉTIQUES NE SONT-ILS PAS DÉPISTÉS ?

La principale raison de cette absence de diagnostic des diabétiques à risque podologique, et peut-être la plus importante, est l'absence de douleur qui accompagne la neuropathie. N'ayant pas mal, le malade néglige et sous-estime la gravité d'une plaie, et la laisse donc évoluer. Il arrive même souvent que le malade ne signale pas sa plaie au niveau du pied puisqu'elle ne fait pas mal. Ce n'est même parfois qu'en demandant au patient de se déchausser que le médecin découvre la plaie. Par ailleurs, l'examen des pieds n'est pas systématique lors des consultations, faute de temps le plus souvent, parfois parce que le malade lui-même n'est pas très enclin à quitter ses chaussures par difficulté ou à cause d'une hygiène douteuse. Les complications podologiques conduisant au drame de l'amputation surviennent le plus souvent après l'âge de 65 ans. Le médecin généraliste, au cours

de son exercice, y sera rarement confronté, il n'est donc pas mobilisé pour l'examen du pied chez le diabétique. Lorsque le risque podologique est reconnu, la prise en charge par le malade n'est pas toujours facile : il est âgé, souvent obèse, peu souple (coxarthrose), parfois atteint de baisse d'acuité visuelle... Enfin, les soins de pédicurie ne sont pas remboursés...

COMMENT DÉPISTER LES DIABÉTIQUES À RISQUE PODOLOGIQUE ?

● Artérite

L'examen clinique est caractéristique, avec des poulx distaux abolis ou faibles, une peau fine, fragile, avec une pilosité diminuée ou absente, une hyperonychie avec des ongles épais, susceptibles de blesser le lit de l'ongle sous-jacent. On constate parfois une amyotrophie importante avec les tendons trop visibles. Enfin, le pied peut être froid. L'examen d'une artérite est clinique mais doit être complété par un examen doppler, voire même une artériographie, en particulier chaque fois qu'un geste chirurgical est prévu.

● Neuropathie

Le pied neuropathique est plutôt chaud, avec des poulx parfois bondissants, une peau épaisse et sèche, et une hyperkératose au niveau des points d'appui, c'est-à-dire sous la tête des métatarsiens et au niveau du talon, ainsi que sous la styloïde du 5^e métatarsien. Les réflexes ostéotendineux peuvent être abolis ou diminués. Avec le diapason gradué, on note une diminution de la perception vibratoire en-dessous de 4. Au-delà de 65 ans, cet examen n'est plus interprétable. On constate parfois des troubles du sens de position des orteils, une diminution de perception du chaud et du froid, un défaut de la perception de la douleur ; que l'on peut apprécier avec une simple aiguille en piquant le malade au niveau, notamment, de la pulpe des orteils et en comparant l'examen avec la perception ressentie au niveau des mains ou du mollet. Avec un monofilament en nylon, on peut apprécier la perception au tact et à la pression. L'examen clinique suffit à déterminer s'il existe ou non une neuropathie. Il est inutile d'avoir recours aux examens neuroélectrophysiologiques.

Caractéristiques cliniques des pieds selon la présence d'une artérite ou d'une neuropathie

✓ Pied artéritique.

Abolition des poulx.

Peau fine.

Pilosité absente ou diminuée.

Hyperonychie.

Amyotrophie avec tendons trop visibles.

Diminution de la chaleur cutanée.

✓ Pied neuropathique.

Poulx bondissants.

Hyperkératose au niveau des points d'appui : têtes des métatarsiens, styloïde 5^e métatarsien, talon.

Diminution ou abolition de la sensibilité.

Les diabétiques à risque podologique sont donc les diabétiques porteurs d'une artérite, d'une neuropathie, ou encore porteurs des deux. On les retrouve plus particulièrement parmi les personnes de plus de 65 ans. Des problèmes rhumatologiques (coxarthrose) ou visuels peuvent limiter la prise en charge par le malade lui-même des soins podologiques. Les diabétiques à risque podologique se recrutent tout particulièrement parmi les diabétiques alcoolotabagiques, qui présentent souvent artérite et neuropathie ; les diabétiques atteints de microangiopathie sévère, en particulier une néphropathie diabétique qui aggrave l'artérite et la neuropathie ; enfin, les diabétiques greffés rénaux et greffés rein-pancréas sont particulièrement à risque en raison de leur traitement immunosuppresseur (les corticoïdes favorisant l'athérosclérose et inhibant l'angiogenèse). Par ailleurs, chez ces patients, le risque infectieux est très important en cas de plaie.

Une éducation du patient doit être mise en route dès le diagnostic du risque podologique. Si le patient n'est pas apte à prendre lui-même soin de ses pieds, il est indispensable de former une tierce personne dans son entourage, et de l'adresser à une consultation de podologie spécialisée en diabétologie.

Chez les diabétiques qui ne sont pas à risque podologique, l'examen clinique des pieds peut ne pas être fait systématiquement à chaque consultation. Il doit cependant être effectué une fois par an en profitant de l'occasion pour rappeler le rôle nocif du tabac chez les fumeurs.

CONDUITE À TENIR EN CAS DE PLAIE DU PIED CHEZ UN DIABÉTIQUE

La première étape est de rechercher la cause de la blessure. Lorsque le patient l'ignore, il s'agit d'un signe de gravité mettant en évidence l'existence d'une neuropathie. L'examen de la plaie permet ensuite de déterminer s'il s'agit d'une plaie artéritique ou d'une plaie neuropathique. Les plaies artéritiques se situent au niveau des points de frottement, elles sont douloureuses s'il n'existe pas de neuropathie associée. Les plaies neuropathiques existent au niveau des points d'appui sous la tête des métatarsiens, elles peuvent également se situer au niveau de la pulpe des orteils en marteau. Les maux perforants peuvent se développer sur des points de frottement anormaux, tels que les hallux valgus, les cors sur le dos des orteils ou entre les orteils où le frottement peut créer un œil de perdrix. Le mal perforant est toujours infecté, il est entouré d'une kératose très dure. L'abrasion de cette kératose mettra en évidence une plaie beaucoup plus importante que ne le laissait supposer la plaie initiale.

● Faut-il hospitaliser toute plaie du pied chez le diabétique ?

L'hospitalisation ne se justifie pas chez un diabétique bien équilibré présentant une plaie au pied, mais sans neuropathie ni artérite. Il suffit, dans ce cas, de bien nettoyer la plaie à l'eau et au savon, d'utiliser un antiseptique incolore type Merfène®, de surveiller régulièrement la coloration cutanée, et de faire un pansement de protection. La surveillance de la plaie doit être régulière. En l'absence de surinfection et en l'absence d'artérite, la prescription d'antibiotiques n'est pas nécessaire. En revanche, si le diabétique est porteur d'une artérite ou d'une neuropathie, l'hospitalisation s'impose. Il s'agit toutefois, le plus souvent, d'une urgence médicale et non d'une urgence chirurgicale. Le seul cas d'urgence chirurgicale

concerne la gangrène gazeuse, qui est exceptionnelle, et la cellulite extensive avec septicémie menaçant la vie du malade.

● En cas d'hospitalisation

Quatre mesures s'imposent.

■ Faire des prélèvements bactériologiques profonds, si possible avec culturette pour que les prélèvements ne soient pas secs. Ces prélèvements sont réalisés après désinfection à la Bétadine® des bords cutanés de la plaie.

■ Interdiction de l'appui. L'arrêt de l'appui doit être total, ce qui n'est pas facile à faire comprendre à un malade atteint de neuropathie. Pour supprimer l'appui, on utilisera une chaussure Barouk® si la plaie se trouve au niveau de l'avant pied, une chaussure Sanital® si la plaie se trouve au talon, une canne anglaise ou une botte de décharge avec appui sous-rotulien, voire même un fauteuil roulant. Si la plaie est secondaire à un frottement, il ne faut pas hésiter à découper la chaussure ou le chausson pour supprimer ce frottement. En cas d'ischémie, il faut prescrire un matelas antie-scarre et protéger les talons. La protection des talons peut se faire grâce à un bloc de mousse en forme de prisme, sur lequel le malade fera reposer ses jambes en laissant ses talons dans le vide, sans appui.

■ Prescription d'un traitement anticoagulant par héparinothérapie à doses hypocoagulantes en cas d'ischémie, et isocoagulantes en cas de neuropathie.

■ Prescrire un traitement antibiotique avant même les résultats du prélèvement bactériologique chaque fois qu'il existe des signes infectieux extensifs, d'autant plus s'il s'agit de signes généraux, mais également devant toute plaie ischémique faisant craindre qu'une surinfection décompense ou aggrave une gangrène. L'antibiothérapie doit être à large spectre couvrant staphylocoques, streptocoques, germes à Gram négatif, et, s'il s'agit d'une ischémie, également les anaérobies. L'association préconisée peut être Augmentin® + quinolone, Ciflox® + Oflozet® ou Pyostacine® + Flagyl®. S'il existe des signes généraux, on associe un aminoside par voie parentérale pendant quelques jours.

Dans tous les cas de plaie du pied chez un diabétique, un rappel antitétanique doit être effectué. Si le malade n'est pas vacciné, on réalisera un sérum antitétanique, et une vaccination doit être mise en route.

● Bilan à effectuer les jours suivants

La plaie sera explorée à la recherche d'un contact osseux. La détersion sera variable selon qu'il s'agira d'une plaie neuropathique, le débridement sera alors large, ou d'une plaie artéritique, le débridement sera prudent et peu agressif de façon à permettre la limitation spontanée d'une nécrose sèche spontanée. Des clichés osseux seront réalisés pour rechercher une ostéite, celle-ci étant hautement suspecte s'il existe un contact osseux lors de l'examen de la plaie. Un échodoppler des artères des membres inférieurs ainsi que la mesure de la pression transcutanée en oxygène permettront d'apprécier la qualité de la vascularisation. L'antibiothérapie sera adaptée en fonction de l'évolution locale et des résultats de l'antibiogramme. Si un geste chirurgical est prévu, on réalisera toujours, en cas d'artérite, une artériographie. Cette artériographie est indispensable dans l'objectif de pontages distaux, mais également en cas de chirurgie orthopédique, même limitée. En l'absence d'ischémie, un geste d'orthopédie podologique conservatrice, sans amputation, pourra être réalisé pour accélérer la cicatrisation de la plaie. Ultérieurement, l'éducation du

malade sera indispensable de façon à prévenir des récides de plaie au niveau des pieds. Le malade doit savoir s’il est porteur ou non d’une artérite ou d’une neuropathie, et, dans ces situations, il doit apprendre les gestes qui lui permettront d’éviter toute nouvelle récidence de plaie au niveau de ses pieds.

APPRENDRE AU DIABÉTIQUE À TESTER LA SENSIBILITÉ DE SES PIEDS

● Plusieurs questions doivent être posées

Sent-il bien la chaleur de l’eau lorsqu’il se lave ? Perçoit-il bien le sol sur lequel il marche lorsqu’il est pieds nus ? Repère-t-il tout de suite le moindre corps étranger ou couture blessante dans ses chaussures ? Lorsqu’il achète des chaussures neuves, sent-il tout de suite si elles sont à sa taille ou non ? S’est-il déjà blessé le pied sans en connaître la cause ?

En l’absence d’artérite ou de neuropathie, aucune éducation spéciale n’est nécessaire, de simples conseils d’hygiène doivent être rappelés : se laver tous les jours les pieds et bien sécher entre les orteils pour éviter la macération et la mycose. Lorsqu’il existe un risque podologique, il faut insister sur la nécessité de changer chaque jour de chaussettes, de choisir des chaussures en cuir souple, confortables et si les pieds sont secs, d’appliquer chaque jour une crème hydratante, type Biafine®, Nivéa®, Neutrogéna® ou Akildia®, qui permet de lutter contre la kératose et de sensibiliser le patient aux soins à apporter à ses pieds. Il est à rappeler qu’il ne faut pas utiliser de coricides sur les cors et les durillons, beaucoup trop agressifs pour un pied fragilisé par l’artérite ou ne percevant plus la douleur, et leur préférer une lime non dangereuse.

● Comment éviter l’artérite ou la neuropathie ?

Chez tout diabétique à risque podologique ou non, l’arrêt du tabac doit être conseillé pour éviter l’artérite. L’équilibre du diabète est important pour éviter la neuropathie ; il faut obtenir une hémoglobine A_{1c} inférieure à 7,5 %, soit une moyenne glycémique inférieure à 1,50 g/L.

Les autres facteurs de risque doivent également être surveillés, la tension artérielle et le bilan lipidique en particulier.

En cas de blessure du pied, le diabétique doit être éduqué à nettoyer sa plaie à l’eau courante et au

savon de Marseille. Il doit apprendre à la désinfecter avec un produit incolore type Hexomédine®, Merfène® incolore, Lactacyd®..., faire un pansement avec du tulle gras et une compresse stérile, ne pas coller directement le sparadrap sur la peau. En cas d’artérite, un simple sparadrap collé directement sur la peau peut être responsable d’une plaie nécessitant une hospitalisation, il est donc indispensable de mettre une bande et de coller le sparadrap sur la bande. Enfin, si le patient s’est blessé sans repérer la cause de la blessure, il doit contacter rapidement son médecin. Il en est de même si la plaie devient inflammatoire et douloureuse.

ÉDUCATION ET CONSEILS AUX DIABÉTIQUES À RISQUE PODOLOGIQUE

● Quels sont les ennemis du pied ?

Les chaussures, la corne, les ongles, les mycoses interdigitales, les corps étrangers retrouvés dans la chaussure, la chaleur, qui peut provoquer des brûlures : bouillotte, couverture chauffante, feu de cheminée, eau brûlante, plaque chauffante, la « chirurgie de salle de bain ».

Comment choisir ses chaussures ?

Les chaussures doivent être fermées. Elles doivent être portées avec des chaussettes. Il faut les acheter en fin de journée. Elles doivent être en cuir très souple, dessus ainsi que la doublure. La semelle ne doit pas être trop souple. Les lacets sont préférables à d’autre fermeture. Les chaussures qui ont déjà blessé doivent être jetées. La morphologie du pied doit être observée de façon à choisir des chaussures s’adaptant à elle.

Corne

Elle doit être limée avec une lime non agressive, type pierre ponce ou Maniquick® fonctionnant à pile. Pour prévenir la corne, il faut graisser les pieds de façon à ce que la peau ne se fissure pas (Biafine®, Nivéa®, Neutrogéna®, Akildia®...).

Ongles

Si le malade n’est pas assez souple, et s’il ne voit pas assez clair pour entretenir ses ongles lui-même, il faut en confier l’entretien à un pédicure ou une tierce personne.

Il est préférable d’utiliser des ciseaux à bout rond et de couper les ongles à angle droit en arrondissant légèrement les angles de façon à ce qu’ils ne s’incarnent pas.

En cas d’ongle incarné, il faut consulter un pédicure podologue ou un médecin podologue.

Corps étrangers

Un malade ayant un pied à risque doit être éduqué à passer systématiquement la main dans ses chaussures avant de les enfiler.

Mycoses

Elles sont favorisées par la transpiration et la macération. Pour éviter les mycoses, il faut bien laver les pieds, sécher entre les orteils très soigneusement, changer de chaussettes ou de collant tous les jours, changer également de chaussures tous les jours en cas de transpiration excessive. Dans ce cas, il est souhaitable d’avoir deux paires de chaussures à porter en alternance un jour sur deux.

Lorsqu’il existe une mycose, le traitement (Pevaryl®, Daktarin®, Amycor®) doit être appliqué chaque jour entre les orteils, après lavage et essuyage soigneux, mais le traitement doit également concerner les chaussures. Il est préférable d’utiliser des poudres plutôt que des crèmes qui favorisent la macération.

Le traitement doit être poursuivi pendant 1 mois.

Brûlures

En cas de neuropathie, il faut éduquer le patient à se méfier des sources de chaleur importante : bouillotte, couverture chauffante, eau du bain, mais également sable chaud, l’été sur la plage. Un diabétique à risque podologique ne doit jamais marcher pieds nus.

● Matériel utile pour une plaie chez un patient diabétique

- Sérum physiologique.
- Désinfectant doux : Septivon®, Lactacyd®.
- Tulle gras.
- Compresses stériles.
- Bandes Nylex®.
- Micropore.

● Objets dangereux

- Ciseaux pointus.
- Feuille de saule.
- Coupe cor et râpe du Dr Scholl.
- Sparadrap collé à même la peau.
- Solution de Bétadine® (à utiliser uniquement sur prescription médicale).
- Sèche-cheveux pour sécher les plaies.

Claude Sachon : Attaché des Hôpitaux.

Agnès Heurtier : Chef de clinique.

George Havan : Attaché des Hôpitaux.

André Grimaldi : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service de diabétologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l’Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Sachon, A Heurtier, G Havan et A Grimaldi. Le pied diabétique. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-0860, 1998, 3 p

R É F É R E N C E S

[1] Catellier C, Tchobroutsky G, Assal JP, Lefèbvre P, Renovol A, Slama G, Unger R. Le diabète sucré : reconnaître, comprendre, traiter. Paris : Maloine, 1984 : 419-439

[2] Grimaldi A, Sachon C, Bosquet F. Les diabètes : comprendre pour traiter. Paris : Éditions médicales internationales, 1995 : 411-421

[3] Levin ME, O’Neal L. The diabetic foot. St Louis : CV Mosby, 1995

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE

Z AMOURA, JC PIETTE

Archétype de la maladie auto-immune non spécifique d'organe, le **lupus érythémateux systémique (LES)** est un syndrome caractérisé cliniquement par l'association de manifestations protéiformes et biologiquement par la présence presque constante d'anticorps dirigés contre divers constituants du noyau (anticorps antinucléaires).

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

La maladie touche les femmes jeunes sept à neuf fois sur dix. La prévalence du LES est de 15-20 cas pour 100 000 habitants. Tout médecin a donc des chances d'en rencontrer plusieurs cas au cours de son exercice.

SIGNES CLINIQUES ET ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC

Les atteintes organiques sont multiples ; elles sont résumées dans le tableau I. Des critères de classification diagnostiques ont été élaborés en 1982 par l'Association américaine de rhumatologie. Il ne s'agit toutefois que d'une analyse statistique établie à partir d'un recrutement rhumatologique et certains critères ont été certainement surévalués aux dépens d'autres. Cette analyse peut donc ne pas s'appliquer à un patient donné et le sens clinique du médecin doit toujours prévaloir. La présence simultanée ou successive d'au moins quatre de ces critères permet de poser le diagnostic de LES.

Schématiquement, le praticien fait face à deux types de situations :

- devant un symptôme ou une anomalie biologique évocateurs, il convient alors de rechercher les autres éléments du diagnostic ;
- devant un tableau clinique évocateur, il faut confirmer le diagnostic de LES.

Dans les deux cas, une bonne connaissance des manifestations cliniques et biologiques du LES (*tableaux I et II*) est fondamentale. De façon non exceptionnelle, le praticien fait face à des signes cliniques moins évocateurs, qu'ils soient cliniques, comme des ulcérations buccales récurrentes, une alopécie, un antécédent de fausses couches répétées, une polyadénoapthie périphérique avec fièvre, ou bien biologiques, comme une leucopénie,

Tableau I. – Fréquence relative des manifestations cliniques du lupus au stade initial et au cours de l'évolution de la maladie sur 1 000 patients, d'après Cervera ^[2] .		
	Stade initial (%)	Au cours de l'évolution (%)
Rash malaire	40	58
Lupus discoïde	6	10
Ulcérations orales	11	24
Photosensibilité	29	45
Arthrites	69	84
Sérites (pleurésie, péricardite)	17	36
Néphropathie	16	39
Atteinte neurologique	12	27
Syndrome de Raynaud	18	34
Livedo reticularis	5	14
Myosite	4	9
Fièvre	36	52
Atteinte pulmonaire	3	3
Syndrome sec	5	16
Adénomégalie	7	12
Chorée	1	2
Thromboses	4	14
Thrombopénie	9	22
Anémie hémolytique	4	8

une lymphopénie, une anémie, une thrombopénie ou une élévation de la vitesse de sédimentation avec protéine C réactive normale.

TRAITEMENT

● Principes généraux du traitement

Le lupus évolue par poussées entrecoupées de rémission. Ces notions doivent toujours être présentes à l'esprit pour déterminer la prise en charge thérapeutique du patient lupique. Le caractère aigu de la maladie, lié à une atteinte organique précise et qui peut avoir des conséquences graves, nécessite une intervention thérapeutique rapide et spécifique afin de contrôler la poussée de la maladie (par exemple : atteinte du système nerveux central se traduisant par des crises comitiales). Le caractère chronique du lupus nécessite l'éducation du patient, des évaluations

régulières et la reconnaissance précoce des signes d'évolutivité. Des modifications adaptées du traitement permettront ainsi de prévenir ou de contrôler les poussées évolutives à des stades très précoces (par exemple, protection solaire, contraception adaptée).

● Schémas thérapeutiques

Même si les indications sont à adapter à chaque cas, il est possible de dégager des grandes lignes thérapeutiques. La prise en charge graduelle des principales manifestations est résumée schématiquement dans le tableau III.

● Éducation du patient lupique

Souvent négligée à tort, l'éducation du malade et de sa famille est un élément important de la prise en charge thérapeutique. Le malade doit pouvoir reconnaître seul les signes cliniques avant-coureurs de la poussée évolutive et consulter. L'Association française des lupiques (25, rue des Charmettes, 69100 Villeurbanne) organise des réunions

Tableau II. – Critères de classification du lupus proposés par l’American Rheumatism Association en 1982 ⁽⁴⁾ .
1. Éruption malaire en aile de papillon : érythème malaire fixe, plan ou en relief, tendant à épargner le sillon nasolabial.
2. Éruption de lupus discoïde : placards érythéma- theux surélevés avec des squames kératosiques adhérentes et des bouchons cornés folliculaires. Cicatrices atrophiques pouvant apparaître sur des lésions anciennes.
3. Photosensibilité : éruption cutanée résultant d’une réaction inhabituelle au soleil, à l’interroga- toire du patient ou observée par le clinicien.
4. Ulcérations buccales ou nasopharyngées : ulcé- rations orales ou nasopharyngées, habituellement douloureuses, observées par un clinicien.
5. Polyarthrite non érosive : arthrite non érosive touchant au moins deux articulations périphéri- ques, caractérisée par : douleur, augmentation de volume, ou épanchement articulaire.
6. Pleurésie ou péricardite : — pleurésie : épanchement pleural patent ou his- toire convaincante de douleurs pleurales ou frotte- ment pleural entendu par un clinicien. — péricardite : documentée sur un ECG ou frotte- ment péricardique ou mise en évidence de l’épan- chement.
7. Atteinte rénale : protéinurie supérieure ou égale à 0,5 g/j ou supérieure à 3 croix en l’absence de quantification possible ou cylindres urinaires (glo- bules rouges, hémoglobine, leucocytes, cellules tubulaires ou mixtes).
8. Atteinte neurologique : — convulsions : en l’absence de cause médicamen- teuse ou de désordres métaboliques (insuffisance rénale, acidose, déséquilibre électrolytique). — psychose : en l’absence de cause médicamen- teuse ou de désordres métaboliques (insuffisance rénale, acidose, déséquilibre électrolytique).
9. Atteinte hématologique : — anémie hémolytique avec hyperréticulocytose. — leucopénie (inférieure à 4 000 leucocytes/mm ³) trouvée à au moins deux reprises. — lymphopénie (inférieure à 1 500 lymphocytes/ mm ³) à au moins deux reprises. — thrombopénie (inférieure à 100 000 plaquettes/mm ³) en l’absence de cause médica- menteuse.
10. Désordre immunologique : — recherche de cellules LE positive. — anticorps anti-DNA positif. — présence d’anticorps anti-Sm. Fausse sérologie syphilitique positive depuis au moins 6 mois et confirmée par la négativité du test de Nelson ou du FTA.
11. Présence de facteurs antinucléaires à un titre anormal en l’absence de médicaments inducteurs : Titre anormal d’anticorps antinucléaire en immu- nofluorescence ou technique équivalente à n’im- porte quel moment de l’évolution, en l’absence de médicaments inducteurs du lupus.

d’information destinées aux malades et édite des brochures explicatives. On insistera sur les risques d’un arrêt intempestif du traitement et sur la nécessité d’une surveillance médicale régulière, y compris en période de rémission clinique.

Tableau III. – Indications thérapeutiques progressives au cours du lupus, d'après Decker ^[3] .	
Fièvre	1. AAS 2. AINS 3. AMS 4. Corticoïdes
Arthralgies	1. AAS 2. AINS 3. AMS
Arthrites	1. AAS 2. AINS 3. AMS 4. Corticoïdes
Rash cutané	1. Hydrocortisone locale 2. Dermocorticoïdes fluorés 3. AMS 4. Injection locale de corticoïdes
Sérites	1. AINS 2. Corticoïdes
Atteinte pulmonaire	1. Corticoïdes
Thrombopénie Anémie hémolytique	1. Corticoïdes 2. Veinoglobulines 3. Immunosuppresseurs 4. Splénectomie
Atteinte rénale	1. Corticoïdes 2. Assauts corticoïdes 3. Immunosuppresseurs
Atteinte système nerveux central	1. Corticoïdes 2. Immunosuppresseurs

AAS : acide acetylsalicylique ; AINS : anti-inflammatoires non sté-
roïdiens ; AMS : anti-malariaques de synthèse.

Protection solaire

La patiente est mise en garde sur les risques d’une exposition prolongée au soleil. Le port d’un chapeau à bords larges, de lunettes teintées, l’application de crème écran total à répéter toutes les 4 heures sur les parties exposées seront conseillés. Le médecin généraliste doit participer à l’éducation et vérifier le respect des « règles éducatives » de la patiente lupique.

Éviter les médicaments inducteurs

Le risque de poussée déclenchée par certaines prises médicamenteuses sera expliqué au patient afin d’exclure tout médicament non indispensable. Le généraliste doit connaître et pouvoir fournir à la patiente la liste des médicaments inducteurs (tableau IV).

Grossesse et contraception

Le problème de la grossesse et de la contraception doit être très rapidement envisagé avec la patiente, en collaboration étroite avec un gynécologue averti. La grossesse devra être programmée et sera « autorisée » si la maladie est restée quiescente au cours de l’année précédente et en l’absence de prise de médicaments tératogènes.

Tableau IV. – Médicaments inducteurs de lupus.	
Acébutolol	Sectral ®
Acide aminosalicylique	Aspirine ®
Acide nalidixique	Negram ®
Allopurinol	Zyloric ®
Carbamazépine	Tegretol ®
Chlorpromazine	Largactil ®
Chlortalidone	Hygroton ®
Contraceptifs oraux	
D-Pénicillamine	Trolovol ®
Ethosuccimide	Zarontin ®
Griséfuline	Griséfuline ®
Hydralazine	Apressoline ®
Hydrochlorothiazide	Esidrex ®
Isoniazide	Rimifon ®
L-Dopa	Modopar ® - Sinemet ®
Labétalol	Trandate ®
Lithium	Teralithe ® - Neurolithium ®
Méthyl dopa	Aldomet ®
Méthysergide	Désernil ®
Minoxidil	Lonoten ®
Nomifensine	Alival ®
Oxprénolol	Trassipressol ®
Pénicilline	
Phénylbutazone	Butazolidine ®
Phénytoïne	Dihydan ®
Pindolol	Visken ®
Practolol	Eraldine ®
Procainamide	Pronestyl ®
Propafénone	Rythmol ®
Propranolol	Avlocardyl ®
Propylthiouracile	Basdène ®
Pyrithioxine	Encephabol ®
Quinidinique	Longacor ®
Résérpine	Serpasyl ®
Sels d’or	Allochrysine ®
Sotalol	Sotalex ®
Streptomycine	Streptomycine ®
Sulfasalazine	Salazopyrine ®
Sulfonamides	
Tertatolol	Artex ®
Tétracyclines	
Thioglycolate de potassium	Crème Veet ®
Timolol	Timoptol ®
Trimétadione	Triméthadione ®

Une contraception efficace sera mise en route en prenant soin d’éviter les œstroprogestatifs. L’acétate de cyprotérone (Androcur®) analogue synthétique de la progestérone avec un puissant effet antioestrogène est intéressant dans cette indication car outre son effet contraceptif, il diminue le nombre de poussées. En raison du risque infectieux, la pose d’un dispositif intra-utérin est contre-indiquée.

Surveillance clinique et biologique du lupus

Le médecin généraliste, par sa connaissance de la symptomatologie lupique, devra reconnaître les

signes avant-coureurs d’une poussée lupique (arthralgies, éruption ...) ce qui permettra d’intervenir précocement. La surveillance biologique se fera par un bilan minimum régulier (NFS, VS, protéinurie).

Le praticien devra connaître les effets indésirables des traitements. Nous insisterons sur la surveillance ophtalmologique annuelle nécessaire lors de la prescription d’antipaludéens de synthèse et sur le rôle de la corticothérapie prolongée dans l’accélération de l’athérogénèse car le pronostic lointain du lupus est en grande partie conditionné par le risque vasculaire.

CONCLUSIONS

Le lupus n’est plus une maladie mortelle puisque la survie à 20 ans dépasse maintenant 90 %. Dans l’immense majorité des cas, il s’agit d’une affection bénigne permettant une vie normale au prix d’un modeste traitement d’entretien. Le rôle du médecin généraliste est primordial, au côté du médecin interniste, dans la prise en charge de la maladie lupique.

Zahir Amoura : Chef de clinique-assistant des Hôpitaux.
Jean-Charles Piette : Professeur des Universités, praticien hospitalier.
Service de médecine interne, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l’Hôpital, 75013 Paris, France.
Toute référence à cet article doit porter la mention : Z Amoura et JC Piette. Lupus érythémateux systémique.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0260, 1998, 3 p

RÉFÉRENCES

[1] Amoura Z, Amoura I, Blétry O. Connectivites. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Thérapeutique, 25-165-A-10, 1994 : 1-12

[2] Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993 ; 72 : 113-124

[3] Decker JL. Management. In : Shur PH ed. The clinical management of systemic lupus erythematosus. New York : Grune and Stratton, 1983 : 1-259

[4] Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982 ; 25 : 1271-1277

MALADIE DE BEHÇET

B WECHSLER, LT HUONG DU-BOUTIN

Q uoi de plus banal que de souffrir d’aphtose buccale répétitive ? Pourtant cette aphtose peut être le signe annonciateur ou s’intégrer dans les signes cardinaux d’une vascularite sévère : la maladie de Behçet (MB). Pour l’instant seule la symptomatologie associée permet de différencier l’aphtose banale de la MB. L’absence de stigmates biologiques spécifiques peut conduire soit à minimiser cet élément et à méconnaître la maladie, soit à en tenir compte sans nuance et poser par excès un diagnostic de processus systémique.

© Elsevier, Paris.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La maladie de Behçet doit son nom à un dermatologue turc qui la décrit en 1937, mais on en retrouve les premières descriptions dans les traités d’Hippocrate. Caractérisée initialement par une triade associant une aphtose buccale, une aphtose génitale et une uvéite, les critères de diagnostic ont été redéfinis (tableau I) . Elle fait partie des vascularites par ses multiples localisations viscérales, notamment neurologiques, vasculaires, digestives et rénales.

Considérée comme cantonnée dans les pays du bassin méditerranéen et au Japon, sa prévalence est de 80 à 300/100 000 en Turquie et d’environ 10/100 000 au Japon. Elle est en fait ubiquitaire et retrouvée dans tous les pays notamment européens (prévalence de 0,6/100 000 dans le Yorkshire) et les

Tableau I. – Maladie de Behçet : critères internationaux 1990 (sensibilité 91 % ; spécificité 96 %).

Ulcérations orales récurrentes : récidivant plus de 3 fois en 12 mois

Plus deux des manifestations suivantes :

- ulcérations génitales récurrentes
- lésions oculaires
- lésions cutanées
- pathergy-test positif

Critères applicables uniquement en l’absence d’autres explications cliniques

Pathogénie

La pathogénie de la MB est inconnue. La pathogénie virale défendue initialement n’a jamais reçu confirmation. La pathogénie immunitaire ou, tout au moins, la médiation immunitaire des lésions anatomocliniques regroupe beaucoup d’arguments, notamment en immunofluorescence, des dépôts de complément ont été retrouvés dans les ulcérations buccales, les biopsies rénales et les biopsies cutanées ; des complexes immuns circulants ont été retrouvés dans le sérum des patients lors des poussées de maladie. Les facteurs d’environnement ont également été évoqués, certains auteurs ayant trouvé une augmentation significative de cuivre, zinc, hexachlorure de benzène et polychlorinate-biphényle dans le sang et les biopsies nerveuses des patients atteints de MB. La pathogénie infectieuse implique essentiellement le streptocoque. Quelques publications ont récemment montré l’intérêt de l’extencilline dans le traitement des manifestations cutanéomuqueuses et articulaires.

cas français autochtones sont de plus en plus fréquemment rapportés sans qu’il y ait toutefois de données épidémiologiques. L’étiologie est vraisemblablement multifactorielle même si une susceptibilité génétique est possible. On note en effet une fréquence accrue de l’antigène HLA-B51 chez les sujets atteints mais les cas familiaux sont rares (moins de 5 %). La corrélation proposée par certains entre le groupe HLA et la sémiologie clinique n’est plus guère acceptée. Le sex-ratio est à prédominance masculine pour les formes symptomatiques (7/10) mais s’annule voire s’inverse dans des études épidémiologiques regroupant les formes peu ou asymptomatiques. La MB survient généralement entre 18 et 40 ans. Des cas infantiles ont été décrits. **Après 50 ans le diagnostic de première poussée**

doit être tenu comme exceptionnel et recouvre le plus souvent une erreur de diagnostic.

MANIFESTATIONS CLINIQUES VARIÉES

● Manifestations cutanéomuqueuses

Elles ont permis d’individualiser la maladie.

Manifestations muqueuses

Ce sont des aphtes.

Les **aphtes buccaux** existent dans 98 % des cas et sont exigés dans les critères internationaux ; il s’agit d’ulcérations douloureuses, isolées ou multiples,

L'hypersensibilité est à l'origine du Pathergy test qui est considéré comme positif lorsqu'une papule ou une pustule est obtenue 24 à 48 heures après la piqure de la face antérieure de l'avant-bras par une aiguille de 21G (8/10 mm).

parfois précédées d'une vésicule éphémère ; les bords en sont nets, l'ulcération est tapissée d'un enduit « beurre frais », le pourtour est inflammatoire et douloureux. Ils siègent sur la face interne des joues, le sillon gingivolabial, le pourtour de la langue et le frein. Ils peuvent être favorisés par l'alimentation (peau des fruits, noix, noisettes, amandes), les traumatismes dentaires, parfois par les cycles menstruels et les émotions. Lorsqu'ils sont nombreux ou de grande taille, ils peuvent gêner l'alimentation et l'élocution. L'évolution se fait vers la guérison sans cicatrice et sans adénopathie. **On ne peut les différencier de l'aphtose buccale banale, mais leur nombre, leur répétition, l'invalidité qu'ils entraînent, doivent inquiéter.**

Les **aphtes génitaux** existent dans 60 à 65 % des cas et sont très évocateurs de la maladie. Ils siègent chez l'homme sur les bourses, plus rarement sur la verge ou dans l'urètre et chez la femme sur la vulve ou le vagin où ils peuvent être soit disséminés et pénibles, soit totalement latents. **Les aphtes génitaux laissent des cicatrices dépigmentées permettant un diagnostic rétrospectif.**

Les **aphtes** peuvent également siéger sur l'œsophage, l'estomac, l'intestin, la marge anale, allant parfois même jusqu'à entraîner des perforations.

Manifestations cutanées

Il peut s'agir d'érythèmes noueux, de papules, de vésicules, de pustules, de purpura. Les lésions les plus caractéristiques sont la pseudofolliculite, pustule non centrée par un follicule pileux, et l'hyper-réactivité cutanée aspécifique aux agressions de l'épithélium, qu'ils s'agissent d'injection, d'éraflure superficielle ou d'intradermoréaction à des antigènes variés. Ces lésions ont tendance à régresser spontanément et à rechuter.

● Manifestations oculaires

Les manifestations oculaires viennent au deuxième rang par leur fréquence et **conditionnent le pronostic fonctionnel d'autant que la bilatéralisation des lésions peut être rapide.** Les chambres antérieure et/ou postérieure de l'œil peuvent être touchées.

L'**uvéite antérieure à hypopion**, souvent cliniquement quiescente, peut n'être visible qu'à l'examen à la lampe de fente. Elle expose particulièrement aux synéchies cristalliniennes et à l'hypertonie oculaire par troubles de l'écoulement de l'humeur aqueuse. Cette atteinte est instable et régresse rapidement.

L'**uvéite postérieure est pratiquement constante en cas d'atteinte oculaire.** La choroïde est la première touchée et subit des lésions de nécrose. Les lésions sont généralement périphériques et postérieures et peuvent évoluer vers la

pigmentation. Le vitré est touché secondairement, perd sa transparence, se rétracte et se durcit, ayant tendance à tirer sur la rétine qu'il peut déchirer. L'angiographie à la fluorescéine montre les dilatations capillaires avec des zones d'obstruction et des fuites. L'augmentation de la perméabilité vasculaire précède souvent des manifestations plus franches. La lésion principale semble bien être une vascularite artérielle et veineuse avec des périphlébites tendant à l'obstruction tant des veines que des artères.

D'autres lésions oculaires peuvent être plus rarement observées : conjonctivite, épisclérite, kératite. **Le pronostic de ces atteintes oculaires est sévère.** Elles régressent incomplètement sous traitement et évoluent par poussées. Débutant unilatéralement, la bilatéralisation est fréquente en l'absence de traitement (environ un tiers des cas). Elles conduisent à des complications majeures : cataractes, hypertonies oculaires et **cécité par atteinte du segment postérieur (> 50 % à 5 ans en l'absence de traitement).** La prise en charge par des équipes spécialisées, en utilisant corticoïdes, immunosuppresseurs et en organisant un suivi régulier, en a diminué l'incidence.

L'atteinte oculaire peut également s'intégrer dans les lésions neurologiques : paralysies des nerfs moteurs de l'œil, œdème papillaire avec hypertension intracrânienne par thrombose veineuse intracérébrale, papillite entraînant toujours une baisse de l'acuité visuelle et une atteinte du champ visuel.

● Manifestations vasculaires

Thromboses veineuses

Elles surviennent en moyenne dans 30 % des cas et sont très évocatrices de la maladie sans être toutefois spécifiques.

Les thromboses veineuses superficielles sont fugaces et migratoires, elles sont retrouvées à l'interrogatoire ; des nodules étagés sur le trajet veineux peuvent être considérés comme des formes dégradées de thromboses.

Les thromboses veineuses profondes peuvent toucher tous les troncs veineux. L'originalité tient au calibre des troncs touchés : iliofémoral, territoire cave supérieur et/ou cave inférieur ; à certaines localisations : thromboses veineuses cérébrales dont la sémiologie est stéréotypée (céphalées, œdème papillaire bilatéral et élévation de la pression du liquide céphalo-rachidien) et dont la visualisation est plus facile depuis l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec ses possibilités d'angiographie ; thrombose des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) ; thromboses veineuses caves et anévrysmes multiples des artères pulmonaires (syndrome de Hughes-Stovin). Ces thromboses, souvent récidivantes, sont parfois révélatrices ou tout au moins sont l'occasion de porter le diagnostic de MB : la survenue d'une thrombose doit surprendre chez un sujet jeune, sans autre facteur de risque vasculaire. Elles surviennent une fois sur quatre la première année de l'évolution. Leur caractère emboligène, bien que moins fréquent que dans les thromboses veineuses idiopathiques, est certain (10 à 15 % des cas de thrombose).

Atteintes artérielles

Elles sont observées dans **3 à 5 %** des cas selon les séries. Cette fréquence est vraisemblablement sous-estimée si l'on tient compte des données autopsiques où l'atteinte artérielle est estimée à 33 %. Il peut s'agir de thromboses ou d'anévrysmes, véritables aphtes artériels, siégeant sur les vaisseaux pulmonaires, l'aorte, les vaisseaux rénaux, poplités et radiaux ; le risque d'hémorragie catadysmique par rupture vasculaire est majeur. La chirurgie est impérative mais grevée de thromboses du greffon ou de récurrence anévrysmale aux points d'anastomose.

Les atteintes artérielles pulmonaires sont les plus graves ; en effet les hémoptysies ne traduisent pas toujours une embolie pulmonaire et peuvent correspondre à une lésion des artères pulmonaires avec des thromboses et/ou des anévrysmes. Leur pronostic est extrêmement sévère autorisant les tentatives thérapeutiques d'embolisation ou de résection. Quelques observations de rétrocessions sous traitement médical ont toutefois été observées.

Atteintes cardiaques

Elles touchent les trois tuniques : myocardite, dont on peut rapprocher les troubles du rythme ; endocardite avec valvulopathie aortique ou mitrale, endocardites fibroblastiques parfois compliquées de thrombus intracavitaires ; les péricardites peuvent être inaugurales, volontiers récidivantes, elles ont été également décrites associées à une coronaropathie. L'atteinte coronaire est en effet possible, anévrysme et thrombose compliqués d'infarctus myocardique, d'hémopéricarde et/ou de mort subite.

Les anomalies de la microcirculation décrites en capillaroscopie (pétéchies, dystrophies capillaires...) n'ont aucune spécificité.

● Manifestations articulaires

Des atteintes articulaires surviennent dans 45 % des cas. Précoces, elles peuvent précéder de plusieurs années les autres manifestations. Il s'agit d'arthralgies et/ou d'arthrites inflammatoires généralement fixes, siégeant au niveau des grosses articulations et rarement destructrices. Les radiographies sont habituellement normales. Le liquide articulaire est inflammatoire avec une forte proportion de polynucléaires et de ragocytes. L'histologie met en évidence une hyperplasie villositaire modérée avec des nécroses de surface, une hyperplasie ou une destruction partielle de la couche bordante, une sclérose du tissu de soutien, une multiplication des sections vasculaires avec épaississement des parois vasculaires et thromboses, enfin, un infiltrat inflammatoire périvasculaire témoin là encore de la vascularite. L'association à une spondylarthrite ankylosante chez des sujets HLA-B27 est possible (2 %). Des ostéonécroses ont été rapportées sans qu'il soit possible de dissocier ce qui revient à la vascularite ou à la corticothérapie.

● Manifestations neurologiques

Anatomiquement, les lésions neurologiques comportent trois ordres d'altération :

– des lésions inflammatoires avec méningo-encéphalite et infiltrations périvasculaires témoignant de la vascularite ;

Tableau II. – Fréquence relative des manifestations neurologiques au cours de la maladie de Behçet (d’après Rougemont et al).

	Pourcentage
Céphalées	83
Paralysies des nerfs crâniens	33
- oculomoteurs (diplopie)	
- VI isolé	
- III isolé	
- trijumeau	
- facial	4
- auditif (vestibulaire)	4
Atteinte motrice centrale	33
- syndrome pyramidal sans déficit	
- hémiplégie	
- monoplégie	
- paraplégie	
Troubles sensitifs	25
- paresthésies et douleurs	
- signes objectifs	
Œdème papillaire bilatéral	21
Syndrome cérébelleux	21
Troubles psychiques	13
Troubles de la déglutition	4
Incontinence urinaire	4
Dysarthrie	4
Ophthalmoplégie internucléaire	4
Névrite optique rétrobulbaire	4
Polynévrite des membres inférieurs	4

- des foyers de ramollissements avec nécroses développées autour des vaisseaux de moyens et petits calibres témoignant de la thrombose vasculaire ;
- des altérations neuronales avec chromatolyse, la gliose est discrète et la démyélinisation modérée.

Les manifestations neurologiques de la maladie sont observées dans 20 % des cas en moyenne (4 à 42 % selon les séries). Elles surviennent généralement dans la quatrième décennie de la vie et dans les 10 ans suivant le premier symptôme. Elles sont extrêmement variées (tableau II) et font toute la gravité de la maladie du fait des séquelles qu’elles entraînent. Les manifestations cliniques, parfois précédées de fièvre et céphalées, sont dominées par les méningoencéphalites, les paralysies des nerfs crâniens et les signes pyramidaux. Les hypertensions intracrâniennes « dites bénignes » également appelées « pseudotumor cerebri », correspondent en fait à des thromboses du réseau veineux intracrânien.

À titre tout à fait exceptionnel, les nerfs périphériques et le muscle peuvent être touchés.

L’atteinte neurologique se complique souvent de manifestations psychiatriques. Elles sont difficiles à dissocier des effets de la corticothérapie et des conséquences socioprofessionnelles d’une maladie chronique qu’elles viennent compliquer ou décompenser.

En cas d’atteinte neurologique, la ponction lombaire avec prise de pression (élevée en cas de thrombose) est pratiquement toujours anormale avec une méningite lymphocytaire et hyperprotéinorachie. Le taux des gammaglobulines est diversement apprécié selon les auteurs.

L’IRM bien que non spécifique montre des hypersignaux diffus très évocateurs, dont la

persistance atténuée est la règle après traitement. Les signaux de taille moyenne ou grande sont observés chez des patients symptomatiques.

Le pronostic spontané est le plus souvent sévère du fait des handicaps cumulatifs des atteintes oculaires et neurologiques. Il est très nettement amélioré par les traitements par corticoïdes (1 mg/kg/j puis décroissance progressive avec maintien d’une dose d’entretien) et immunosuppresseurs et vraisemblablement par leur rapidité d’administration (bolus de méthylprednisolone).

● **Manifestations gastro-intestinales**

Difficiles à classer, notamment du fait de la possibilité de lésions aphthoïdes dans la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn, les manifestations digestives sont rarement au premier plan. Leur fréquence a pu être estimée à 1 % dans une étude récente chez des patients turcs.

La symptomatologie fonctionnelle est aspécifique : flatulence, nausées, ballonnement, éructations, diarrhée, anorexie ; les rectorragies sont possibles. Radiologiquement les images les plus fréquemment retrouvées sont des floculations anormales de la baryte, des épaississements des plis muqueux, des dilatations segmentaires de l’intestin grêle avec stase. Il n’a pas été décrit d’aspect endoscopique ni histologique spécifique toutefois l’étendue en profondeur des lésions est en faveur de la MB.

Quelques cas de pancréatite ont été rapportés.

● **Manifestations pulmonaires**

L’atteinte pulmonaire consiste essentiellement en des infiltrats, avec ou sans pleurésie, accompagnés d’hémoptysies. Il faut cependant éliminer une pathologie embolique, vasculaire pulmonaire ou une surinfection à germes opportunistes favorisée par les traitements avant d’en accepter l’autonomie. Dans quelques cas, une vascularite a été mise en évidence.

● **Atteinte rénale**

Rare, elle a fait l’objet de quelques publications rapportant des lésions de glomérulopathie proliférative ou de dépôts amyloïdes. Dans une étude histologique rénale systématique chez des sujets asymptomatiques, ont été mis en évidence pratiquement constamment des dépôts glomérulaires de C3, parfois associés à des dépôts d’IgA, d’IgG ou de C3 ; cette fixation étant essentiellement mésangiale et extramembraneuse. Il existait en outre une vascularite touchant les artères interlobulaires de petits calibres, avec dépôts hyalins, sous-endothéliaux ou situés dans la média.

● **Atteinte génitale**

Des poussées d’épididymite sont fréquemment rencontrées et peuvent être inaugurales. L’urétrite est possible parfois liée à des aphtes urétraux ; sa fréquence ne peut être chiffrée.

● **Atteinte du système réticuloendothélial**

Le système réticuloendothélial est exceptionnellement atteint, cependant, on signale dans quelques

observations l’existence de splénomégalie non expliquée par une thrombose cave ou une thalassémie associée.

BIOLOGIE

Il n’existe aucun critère biologique spécifique. Le groupage dans le système HLA n’a pour l’instant qu’un intérêt théorique.

La biopsie cutanée d’une intradermoréaction au sérum physiologique permet d’observer une vascularite avec dépôts de complément.

TRAITEMENT

En l’absence de traitement étiologique, **le traitement est symptomatique** et a pour but la récupération fonctionnelle d’une atteinte viscérale et la prévention des rechutes. En effet, **le risque majeur n’est pas une mortalité accrue, exception faite des rares atteintes artérielles pulmonaires, mais une dégradation fonctionnelle progressive, liée aux séquelles cumulatives des atteintes oculaires et/ou neurologiques.** La corticothérapie est efficace par voie locale (uvéite antérieure) et par voie générale. Les indications indiscutables en sont l’atteinte oculaire et/ou neurologique aux doses initiales de 1 mg/kg/j. Des bolus de méthylprednisolone (1g en injection intraveineuse [IV] sur 3 heures) peuvent être employés en initiation thérapeutique dans les formes graves et évolutives. Cette corticothérapie une fois débutée sera poursuivie aux doses d’attaque au moins 6 semaines et diminuée selon les modalités habituelles de 10 % environ tous les 8 jours. Si la corticorésistance est exceptionnelle, la corticodépendance est la règle, posant les problèmes habituels de la corticothérapie prolongée, notamment sur le métabolisme osseux. **La thérapie anticoagulante est associée lorsque l’atteinte des vaisseaux est prédominante** (l’association héparine-corticothérapie aggrave l’ostéoporose). Les thérapeutiques fibrinolytiques (phenformine et lynestrénol ou stanozolol) ne sont plus guère utilisées.

Les traitements immunodépresseurs facilitent le sevrage cortisonique mais ne doivent pas être employés seuls notamment du fait de leur latence d’action. Les plus utilisés sont : le cyclophosphamide (per os : 2 mg/kg/24 h ou en bolus IV mensuels : 750 à 1 g/m²), l’azathioprine (2,5 mg/kg/24 h) ; quelques travaux concernent le méthotrexate 7,5 mg per os 1 fois par semaine et répartis en 3 prises ; le chloraminophène (0,1 à 0,2 mg/kg/24 h) est peu utilisé du fait du risque hématologique à long terme plus important qu’avec les autres immunodépresseurs. Leur risque oncogène à long terme les font réserver aux formes majeures de la maladie, menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel. Les plasmaphèreses et les immunoglobulines intraveineuses, l’interféron (alpha et gamma) n’ont donné lieu qu’à quelques études non randomisées.

Les thérapeutiques dites « de terrain » restent décevantes : antimalariques de synthèse.

La colchicine aux doses de 1 à 2 mg/24 heures est active en continu sur les formes cutanéomuqueuses en diminuant le nombre, l'importance et la répétition des lésions. Elle pourrait avoir un rôle préventif des poussées, d'autant que celles-ci ont pu être observées à son arrêt intempestif.

La disulone, le thalidomide sous couvert d'une surveillance électromyographique peuvent être parfois utiles.

Quelques publications récentes ont signalé l'effet de la pentoxifylline dans l'uvéïte et de l'administration prolongée de pénicilline dans les manifestations cutanéomuqueuses et articulaires.

La ciclosporine est d'efficacité démontrée, mais le risque de néphropathie induite en limite l'emploi.

Comme dans toute maladie chronique, une bonne éducation des patients, une surveillance méthodique, une prise en charge thérapeutique rapide par une équipe pluridisciplinaire ayant une expérience de la MB améliorent le pronostic.

Bertrand Wechsler : Professeur au collège de Médecine.
Lê Thi Huong Du-Boutin : Praticien hospitalier.
Service de médecine interne du Pr JC Piette, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : B Wechsler et LT Huong Du-Boutin. Maladie de Behçet. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0360, 1998, 4 p

R É F É R E N C E S

<p>[1] Blétry O, Mohattane A, Wechsler B et al. Atteinte cardiaque de la maladie de Behçet : douze observations. <i>Presse Med</i> 1988 ; 17 : 2388-2391</p> <p>[2] Hamza M, Hubault A, Ryckewaert A. Les manifestations articulaires de la maladie de Behçet. <i>Rev Rhum Mal Osteoartic</i> 1985 ; 52 : 103-108</p> <p>[3] Huong Du-Boutin LT, Wechsler B, de Gennes C et al. Manifestations artérielles de la maladie de Behçet. <i>Rev Med Interne</i> 1989 ; 10 : 303-311</p> <p>[4] Rougemont D, Bousser MG, Wechsler B, Bletry O, Castaigne P, Godeau P et al. Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. Vingt-quatre observations. <i>Rev Neurol (Paris)</i> 1982 ; 138 : 493-505</p>	<p>[5] Wechsler B, Piette JC, Conard J, Huong Du LT, Blétry O, Godeau P et al. Les thromboses veineuses profondes dans la maladie de Behçet. 106 localisations sur une série de 177 malades. <i>Presse Med</i> 1987 ; 16 : 661-664</p> <p>[6] Wechsler B, Huong Du-Boutin LT, Massin I et al. La maladie de Behçet en France : à propos de 60 sujets autochtones. <i>Ann Med Interne</i> 1988 ; 139 : 315-319</p>
---	---

MALADIE DE HORTON

T PONGE, JH BARRIER

La maladie de Horton est une artérite inflammatoire touchant avec prédilection les personnes âgées. Le risque principal est l'atteinte oculaire, entraînant une cécité irréversible. Le traitement essentiel est la corticothérapie, extrêmement efficace sur cette affection, mais dont l'utilisation au long cours pose des problèmes.

© Elsevier, Paris.

DÉFINITION

Même si cette affection est probablement connue depuis longtemps, c'est en 1932 qu'elle a été décrite de manière magistrale par Bayard T Horton^[4]. Il s'agit d'une artérite inflammatoire subaiguë du sujet âgé, à cellules géantes, de topographie segmentaire et plurifocale, prédominant dans le territoire céphalique (essentiellement aux branches de la carotide externe et particulièrement de l'artère temporale superficielle), mais capable de diffuser à tous les gros troncs artériels. Cette possibilité d'extension explique les nombreuses formes cliniques de la maladie, qui peuvent parfois être déroutantes.

La maladie de Horton est également appelée artérite temporale des sujets âgés ou artérite à cellules géantes, et dans la littérature anglo-saxonne, *temporal arteritis* ou *giant cell arteritis*.

NOSOLOGIE

Le problème nosologique n'est pas tant celui des autres vascularites que celui posé par la pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) ou *polymyalgia rheumatica* dans la littérature anglo-saxonne. La maladie de Horton et la PPR sont deux affections différentes ayant une intersection commune. La PPR peut rester un simple syndrome clinicobiologique sans jamais se compliquer d'accidents artériels.

La maladie de Horton, elle, est fréquemment associée à une PPR comme syndrome clinique. Il faut reconnaître que certaines PPR, apparemment isolées, peuvent se compliquer secondairement de maladie de Horton avec le même risque vasculaire, notamment oculaire.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les prévalences de maladie de Horton et de PPR isolées les plus élevées ont été notées dans les populations blanches de l'Europe du Nord et dans le nord des États-Unis. Dans l'ouest de la France, l'incidence annuelle moyenne de la maladie de Horton est de 9,4 maladies de Horton pour 100 000 habitants de plus de 55 ans.

En moyenne, un médecin généraliste diagnostiquera une PPR isolée et une maladie de Horton tous les 10 ans^[1], puisque ces deux maladies ont la même prévalence.

TABLEAUX CLINIQUES^[2,3]

Le début peut être aigu (fièvre, céphalées intenses) ou bien progressif, avec les mêmes symptômes associés à une altération de l'état général, des manifestations rhumatologiques à type d'arthralgies ou un tableau de PPR. Dans ce cas, le retard diagnostique est relativement important : de 2 à 4 mois.

Il faut signaler la fréquence des signes pulmonaires au début de l'affection. Le diagnostic clinique peut être aisé dans les formes typiques, sinon difficile dans les formes atypiques (dont l'existence s'explique par la diffusion de l'atteinte histologique).

Les critères de l'ACR^[5] (*American College of Rheumatology*) (tableau I) ont surtout un intérêt pour les études épidémiologiques.

● **Forme typique**

La maladie de Horton survient essentiellement chez les personnes âgées, au-delà de 60 ans, en moyenne vers 70 ans. Elle est exceptionnelle dans la

Tableau I. – Critères de classification proposés par l'ACR (1990)^[5].

Début de la maladie après 50 ans

Céphalées récentes

Sensibilité ou diminution des battements d'une artère temporale

VS > 50 mm

Biopsie d'artère temporale montrant des lésions de vascularite avec infiltrats lymphocytaires ou à polynucléaires et habituellement présence de cellules géantes

Nombre de critères nécessaires : 3 ; sensibilité : 93,5 % ; spécificité : 91,2 % ; VS : vitesse de sédimentation.

race noire. Les cas survenant chez le sujet jeune ont été décrits mais sont rares. Il y aurait une légère prédominance féminine.

Syndrome céphalique

Les céphalées (60 % des cas) sont souvent révélatrices, lancinantes, parfois pulsatiles, permanentes (quelquefois avec des accalmies assez longues) pouvant entraîner une insomnie. Elles sont typiquement temporales ou frontotemporales, parfois diffuses.

Il s'y associe de manière caractéristique une hypersensibilité douloureuse du cuir chevelu au toucher (signe de l'oreiller).

L'artère temporale peut former un cordon saillant inflammatoire (fig 1) avec un pouls soit hyperpulsatile, soit aboli.

La douleur peut être cervico-occipitale (possibilité de pseudotorticollis) ou bien apparaître à la mastication sous forme d'une faiblesse douloureuse des muscles masticateurs, réalisant la claudication intermittente de la mâchoire.

À ce syndrome céphalique, on peut adjoindre les manifestations ophtalmologiques que nous détaillerons dans les formes cliniques.



1 Artère temporale saillante, inflammatoire, très évocatrice cliniquement de maladie de Horton.

Syndrome rhumatismal

La PPR est la plus fréquente (50 % des cas) les douleurs touchent les ceintures d'une part scapulaire, avec des cervicalgies et des douleurs irradiant jusqu'aux bras, d'autre part pelvienne, irradiant jusqu'aux cuisses. Les douleurs sont de rythme inflammatoire, avec une impotence fonctionnelle maximale au réveil et un dérouillage long le matin.

De manière plus rare, on peut voir une monoarthrite, une oligoarthrite, voire une polyarthrite touchant préférentiellement les grosses articulations, notamment les genoux.

Syndrome général

Il peut être très intense et parfois au premier plan et comprendre :

- une fièvre qui se voit dans 50 % des cas, elle peut prendre tous les aspects. Cependant l'aspect en plateau est classiquement observé ;
- un amaigrissement, extrêmement fréquent, parfois intense, faisant craindre une néoplasie sous-jacente ;
- une asthénie.

● Formes cliniques

Formes ophtalmologiques

Elles sont d'origine ischémique et s'observent chez un malade sur cinq environ. Ces complications oculaires sont imprévisibles, peuvent survenir de manière inopinée, parfois révélatrice, et justifient souvent la mise en route rapide d'un traitement.

L'amaurose (15 % des cas) survient souvent de façon rapidement progressive. L'atteinte oculaire peut être initiale, ce qui est rare. La bilatéralisation rapide de l'amaurose avec cécité est redoutée.

La pathologie ischémique peut prendre trois aspects :

- neuropathie optique ischémique antérieure aiguë ;
- neuropathie optique rétrobulbaire aiguë qui associe une cécité et un fond d'œil d'aspect normal ;

– occlusion de l'artère centrale de la rétine ou d'une des branches, plus rare.

Nous signalons enfin la possibilité de diplopie transitoire, de ptosis, de paralysies oculomotrices, qui doivent être aussi des signes d'alerte.

Atteinte des gros tronc artériels

Cette éventualité est évoquée cliniquement chez plus d'un malade sur dix. La difficulté principale étant le diagnostic différentiel avec l'athérome. L'atteinte aortique est considérée comme exceptionnelle (moins de 1 % des cas), mais est probablement sous-estimée. Elle peut réaliser une insuffisance aortique, une dilatation fusiforme ou anévrysmales, voire une dissection ou même une rupture.

En fait on observe plus fréquemment le syndrome de l'arc aortique (atteinte des artères sous-clavière et axillaire).

Les atteintes des artères des membres inférieurs sont plus rares. Elles réalisent un aspect angiographique différent de ceux de l'athérome. Il s'agit fréquemment de longs segments de sténose artérielle effilée, alternant avec des zones de calibre normal ou parfois augmenté.

Il a également été décrit des thromboses coronariennes liées à une artérite à cellules géantes.

Formes paucisymptomatiques

Par définition, il s'agit des patients ayant peu, voire un seul symptôme de la maladie de Horton : fièvre isolée, altération de l'état général isolée, syndrome inflammatoire biologique isolé. Le diagnostic en est difficile. On évoque le diagnostic de maladie de Horton car ce symptôme survient chez les personnes âgées. Dans ce cas, la biopsie de l'artère temporale est très utile (quand elle est positive), permettant un diagnostic de certitude.

Formes hépatiques

Il faut signaler la fréquence biologique de la cholestase anictérique dans la maladie de Horton. Des formes à type de cholécystite ont été décrites mais sont exceptionnelles.

Formes neurologiques

Elles sont également décrites, à type d'atteintes des nerfs crâniens, neuropathies périphériques, voire d'accidents vasculaires cérébraux prédominants dans le territoire vertébral (posant le problème comme pour l'atteinte des gros tronc artériels de l'athérome).

Manifestations psychiatriques

Elles sont possibles en dehors de la corticothérapie, à type de dépressions, confusions, délires.

Formes respiratoires

Elles sont à connaître car elles peuvent être révélatrices, à type de toux non productive, de pleurésies récidivantes, d'opacités pulmonaires radiologiques réticulonodulaires des bases et des sommets, d'atteintes spécifiques des artères pulmonaires obstructives ou anévrysmales.

Formes exceptionnelles

Des formes exceptionnelles multiples ont été décrites : dermatologiques (nécroses du scalp, de la

langue et du voile du palais), mammaires, mésentériques, ovariennes, tubaires, etc.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Ils sont dominés par la recherche d'un syndrome inflammatoire et la pratique d'une biopsie d'artère temporale.

● Biologie

Le syndrome inflammatoire est un élément majeur du diagnostic de maladie de Horton. Des maladies de Horton sans syndrome inflammatoire ont certes été décrites, mais cela est tout à fait exceptionnel, et il faut considérer que l'absence de syndrome inflammatoire doit faire remettre en cause le diagnostic de cette affection.

La VS (vitesse de sédimentation) est accélérée, supérieure à 50, valeur qui a été retenue comme critère par l'ACR, voire même souvent supérieure à 100.

Les autres protéines inflammatoires, CRP (protéine C réactive), haptoglobine, orosomucoïde, sont élevées également. Il existe une anémie inflammatoire, une hyperplaquetose.

La cholestase biologique comme on l'a vu est très fréquente (augmentation des gamma GT, des phosphatases alcalines) et est utile à rechercher comme apport diagnostique.

● Biopsie de l'artère temporale [6, 7]

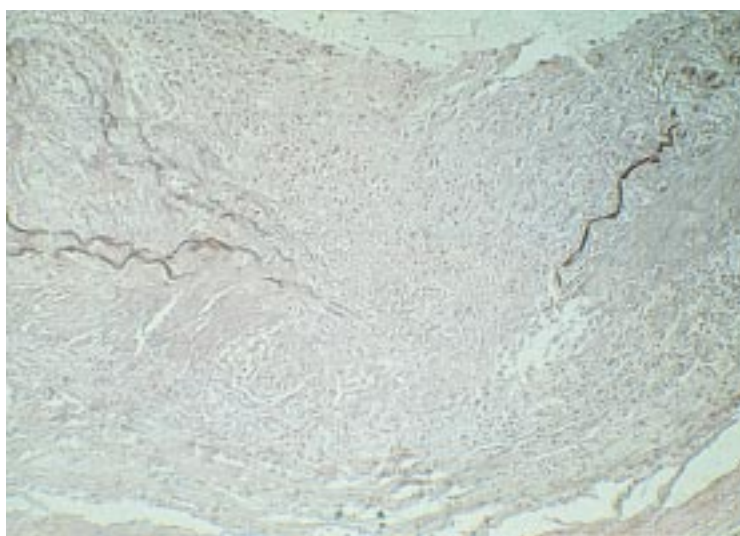
La biopsie de l'artère temporale est un geste qui peut être fait simplement sous anesthésie locale, en consultation externe, ou en hôpital de jour idéalement par le clinicien lui-même qui guide son geste en fonction de la palpation et de la symptomatologie. Dans notre expérience, la bilatéralisation améliore le rendement. Le doppler n'améliore pas la sensibilité.

L'histologie apporte des arguments de certitude au diagnostic (fig 2, fig 3), avec un infiltrat inflammatoire des tuniques artérielles prédominant au niveau de la média et composé de cellules polymorphes (lymphocytes, histiocytes, polynucléaires, plasmocytes), une destruction de la limitante élastique interne avec une réaction inflammatoire histiocyttaire à son contact, avec une présence inconstante de cellules géantes. Un thrombus peut être associé, les vasa vasorum sont souvent le siège de réactions inflammatoires.

Cette histologie positive apporte des arguments de certitude au diagnostic.



2 Prélèvement d'une artère temporale, si possible de 2 à 3 cm de long. Ici l'aspect macroscopique est typiquement pathologique, avec une atteinte segmentaire visible à l'œil nu.



3 Vue microscopique d'une artère temporale caricaturale avec une rupture de la limitante élastique interne par un granulome inflammatoire.

● **Autres examens complémentaires**

L'artériographie et la scintigraphie au gallium peuvent être intéressants, mais ne sont faits qu'exceptionnellement dans des centres spécialisés.

TEST THÉRAPEUTIQUE OU BIOPSIE DE L'ARTÈRE TEMPORALE ?

Il s'agit d'une question non résolue, chacun en fonction de ses expériences étant relativement partial.

L'atteinte histologique de la maladie de Horton est segmentaire, la biopsie peut « passer à côté » de l'atteinte histologique. Comme nous l'avons démontré [7], la bilatéralisation de l'artère améliore le rendement mais pas de manière absolue.

À ce titre on peut penser que la réalisation de la biopsie d'artère temporale est inutile, puisque parfois, effectivement, on porte le diagnostic de maladie de Horton malgré l'histologie négative. Certains proposent donc de remplacer la biopsie par un test thérapeutique, c'est-à-dire l'administration pour un temps bref (24 à 48 heures) d'une dose de corticothérapie. En effet, la maladie de Horton réagit de manière extrêmement spectaculaire et rapide à la corticothérapie, et les symptômes disparaissent en quelques heures. Si devant un patient suspect de maladie de Horton, un traitement d'épreuve transforme l'état de ce patient, effectivement, peu de maladies, hormis la maladie de Horton, peuvent donner une telle situation.

Le test thérapeutique est d'autant plus probant que la forme de la maladie de Horton est typique : céphalées, altération de l'état général, douleurs rhumatismales, etc. En effet, devant une forme paucisymptomatique, les critères de jugement seront en fait trop pauvres pour juger de l'efficacité.

Dans de nombreuses situations pathologiques (même infectieuses comme une endocardite), la corticothérapie améliore de manière imparfaite et transitoire la symptomatologie, pouvant faire croire

à un faux test thérapeutique positif. Lorsque l'erreur est réalisée, souvent l'adjonction de la corticothérapie a aggravé considérablement la maladie initiale, surtout si celle-ci était infectieuse.

Avant d'engager le malade dans une corticothérapie prolongée, et donc l'exposant à toutes les complications de celle-ci, il est d'autant plus légitime de chercher une preuve absolue par une biopsie d'artère temporale positive.

Au total, si la biopsie est réalisable aisément, il est préférable de la faire. En revanche sa pratique ne doit pas retarder la mise en route du traitement en cas de forte suspicion de maladie de Horton (du fait du risque d'atteinte oculaire). Le traitement « négative » la biopsie en environ 4 semaines.

ÉVOLUTION

L'évolution de la maladie de Horton traitée est bonne. La survie d'un patient ayant une maladie de Horton n'est pas différente d'un patient indemne de cette affection.

L'évolution est marquée par des reprises évolutives (de 20 à 80 % des patients), soit au cours de traitement d'entretien, soit après l'arrêt de la corticothérapie, avec des délais extrêmement variables.

TRAITEMENT

● **Corticothérapie**

Le traitement principal est la corticothérapie qui a un effet rapide, spectaculaire, et qui transforme la vie d'une personne âgée souffrant d'une maladie de Horton. Comme on l'a vu, l'efficacité est telle qu'elle

peut servir de test diagnostique. Le problème de la corticothérapie est de trouver la dose idéale entre l'efficacité thérapeutique et les complications iatrogènes inéluctables.

Traitement d'attaque

Il est nécessaire, entre une dose variant de 0,5 à 1 mg/kg/j de prednisone (Cortancyl®) ou de prednisolone (Solupred®). La dose de 0,7 mg/kg/j est un compromis, pour une forme non compliquée de maladie de Horton, entre les complications inéluctables de la corticothérapie et l'efficacité.

En revanche, dans une forme sévère, c'est-à-dire avec atteinte oculaire ou atteinte d'un gros tronc, une posologie plus élevée est recommandée : 1 mg/kg/j. Dans ces formes, l'utilisation de bolus IV de méthylprednisolone (Solu-Médrol®) peut se faire.

Ce traitement d'attaque a une durée moyenne de 4 à 6 semaines. Il doit entraîner une disparition des signes cliniques et une normalisation du syndrome inflammatoire.

Traitement d'entretien

À l'issue du traitement d'attaque, il est souhaitable de diminuer progressivement la posologie (diminution de la moitié de la dose en 4 semaines environ). Ensuite la décroissance peut être plus progressive, de 1 mg/semaine pour atteindre le traitement d'entretien idéal, c'est-à-dire entre 7 et 10 mg de prednisone (Cortancyl®) ou de prednisolone (Solupred®) quotidiennement.

En effet, ce traitement d'entretien a une durée prolongée de 12 à 18 mois et il expose à plusieurs complications, notamment osseuses, atténuées à cette posologie.

● **Traitements associés**

Du fait d'une activation possible de la coagulation au début de la maladie et du traitement, certains recommandent un traitement anticoagulant.

Pendant la durée de ce traitement, il est indispensable de faire un traitement préventif de l'ostéoporose par des apports calciques, en vitamines D, éventuellement des spécialités associant les deux (Cacit® Vitamine D₃, Idéos®, Orocal® Vitamine D₃). L'utilisation de diphosphonate est discutée.

À l'issue de ce traitement d'entretien, il est possible de sevrer complètement les patients en évitant bien sûr le risque d'insuffisance surrénale lorsqu'on diminue en dessous de 7 mg de prednisone (Cortancyl®) ou de prednisolone (Solupred®) quotidiennement.

● **Autres possibilités thérapeutiques**

Celles-ci se discutent en cas de corticodépendance ou de résistance.

■ La dapsone (Disulone® : 50 à 100 mg) est souvent efficace. Elle a hélas des effets secondaires : hémolyse quasi constante dose-dépendante, toxidermie, neuropathie, atteintes hépatiques, agranulocytose en début de traitement.

■ Les antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine : Plaquenil®) ont été proposés mais sont peu efficaces.

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont inefficaces en cas de maladie de Horton.
- Le méthotrexate semble avoir une efficacité à faible dose et pourrait être une bonne indication pour les formes corticorésistantes.
- L'azathioprine (ImurelTM) a été utilisé avec succès dans la maladie de Horton.

CONCLUSION

Il faut savoir évoquer une maladie de Horton chez une personne âgée présentant des céphalées, une altération de l'état général, des signes

rhumatologiques atypiques. L'existence d'un syndrome inflammatoire est quasi constante. La biopsie d'artère temporale apporte un diagnostic de certitude. L'intérêt d'un diagnostic de maladie de Horton est l'existence d'un traitement efficace. Il s'agit d'une affection réagissant rapidement et de manière remarquable à la corticothérapie.

Thierry Ponge : Praticien hospitalier.
Jacques-Henri Barrier : Professeur des Universités, praticien hospitalier.
Service de médecine interne B, Hôtel-Dieu, 44093 Nantes cedex 1, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : T Ponge et JH Barrier. Maladie de horton.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0365, 1998, 4 p

R É F É R E N C E S

[1] Barrier J, Pion P, Massari R, Peltier P, Rojouan J, Grolleau JY. Approche épidémiologique de la maladie de Horton dans le département de Loire-Atlantique. 110 cas en 10 ans (1970-1979). *Rev Med Interne* 1982 ; 3 : 13-20

[2] Barrier JH, Genereau TH. Maladie de Horton et pseudopolyarthrite rhizomélique (3^e éd). In : *Traité de médecine* (3^e éd). Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1996

[3] Barrier JH, Liozon F. La maladie de Horton (3^e éd). In : *Les maladies systémiques* (3^e éd).Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1991

[4] Horton BT, Magath TB, Brown GE. An undescribed form of arteritis of the temporal vessels. *Mayo Clin Proc* 1932 ; 7 : 700-701

[5] Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1122-1128

[6] Ponge T, Barrier JH. Suspicion de maladie de Horton : quand demander une biopsie d'artère temporale ? *Cardiologie Pratique* 1997 ; 399 : 11

[7] Ponge T, Barrier JH, Grolleau JY, Ponge A, Vlasak AM, Cottin S. The efficacy of selective unilateral temporal artery biopsy versus bilateral biopsies for diagnosis of giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1988 ; 15 : 997-1000

MALADIE DE STILL DE L’ADULTE

J POUCHOT, P VINCENEUX

La maladie de Still de l’adulte (MSA) se manifeste typiquement par une fièvre élevée hectique, des arthralgies ou des arthrites, et une éruption cutanée fugace. Les nombreuses manifestations systémiques qui peuvent diversement s’associer à cette triade rendent compte du polymorphisme de cette affection.

© Elsevier, Paris.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La MSA a été rapportée dans la plupart des ethnies et plus de 600 observations ont été publiées dans la littérature depuis sa description en 1971 ^[4, 6]. L’incidence annuelle de la maladie est de l’ordre de 0,1 à 0,2 pour 100 000. La MSA peut se présenter de façon inaugurale chez l’adulte, ou être la résurgence à l’âge adulte d’une maladie de Still ayant évolué dans l’enfance ^[4]. La MSA débute entre 16 et 35 ans chez environ 70 % des patients.

ÉTUDE CLINIQUE

Les manifestations cliniques de cette maladie sont représentées dans le tableau I.

● Fièvre

Il s’agit d’une fièvre élevée et intermittente, le plus souvent vespérale, à 39-40 °C. Cette fièvre hectique s’accompagne fréquemment d’une altération de l’état général avec amaigrissement parfois très important. L’enquête infectieuse est négative.

● Éruption cutanée

D’allure morbiliforme, elle se traduit par de petites macules rosées non prurigineuses, de quelques millimètres de diamètre, qui siègent avec prédilection à la racine des membres, au tronc et dans les zones d’appui ^[6]. **L’une des caractéristiques essentielle de cette éruption est d’être évanescente.** Elle est maximale au moment des pics fébriles et disparaît souvent totalement pendant les périodes d’apyrexie. Les biopsies cutanées ne montrent qu’un œdème du derme superficiel et moyen ainsi qu’un infiltrat polymorphe diffus ou à prédominance périvasculaire ^[5, 6].

● Atteinte articulaire

Les manifestations articulaires sont constantes mais peuvent apparaître de façon retardée ^[4, 5]. Dans la majorité des cas il existe de véritables arthrites avec synovite ou épanchement articulaire. Il s’agit le plus souvent d’une polyarthrite bilatérale et symétrique ^[5, 6] intéressant plus volontiers les grosses articulations. Le liquide articulaire est inflammatoire et contient en moyenne plus de 10 000 éléments/mm³ ^[5, 6]. Les biopsies synoviales ne montrent qu’une synovite aiguë et non spécifique ^[5, 6]. Cette atteinte articulaire peut récidiver lors de poussées ultérieures de la maladie et même passer à la chronicité ^[5, 9]. Les radiographies des articulations atteintes montrent alors souvent des destructions majeures, plus particulièrement aux hanches et aux genoux ^[1, 5, 6, 9]. **L’ankylose du carpe, généralement non érosive que l’on observe sur les radiographies des poignets chez plus de 50 % des patients après 1 ou 2 ans d’évolution est très caractéristique de la MSA** ^[1, 6].

● Autres manifestations cliniques

Atteinte musculaire

Des myalgies intenses et parfois très invalidantes sont fréquentes ^[5, 6]. Elles prédominent dans les régions proximales des membres et les régions lombaire et cervicale. Un déficit et une atrophie musculaires sont rares ^[6]. Il n’y a généralement pas d’élévation des enzymes musculaires. L’électromyogramme et les biopsies musculaires sont normaux.

Douleurs pharyngées

Des douleurs pharyngées qui contribuent souvent à égarer le diagnostic peuvent inaugurer la maladie, mais également survenir lors des poussées ultérieures ^[5, 6]. L’examen clinique ne montre qu’une pharyngite non exsudative et les prélèvements de gorge sont négatifs.

Adénopathies et splénomégalie

Un peu plus de 60 % des patients présente des adénopathies mobiles et de volume modéré. Il s’agit d’adénopathies superficielles, le plus souvent cervicales ^[5, 6]. Dans quelques observations, une

Tableau I. – Manifestations cliniques de la maladie de Still de l’adulte*.		
	Nombre	Pourcentage
Sexe féminin	439	67,6
Âge ≤ 35 ans	393/568	69,2
Épisode dans l’enfance	57/439	13
Arthralgies	645	99,4
Arthrites	484/555	87,2
Type d’atteinte articulaire	137/178	77
	41/178	23
Fièvre ≥39 °C	533/564	94,5
Perte de poids ≥10 %	157/335	46,9
Éruption cutanée	530/640	82,8
Mal de gorge	371/565	65,7
Myalgies	209/328	63,7
Adénopathies	339/548	61,9
Hépatomégalie	184/483	38,1
Splénomégalie	264/627	42,1
Pleurésie	144/608	23,7
Péricardite	138/617	22,4
Pneumopathie	66/484	13,6
Douleurs abdominales	81/412	19,7
Atteinte oculaire	15/292	5,1
Atteinte rénale	31/345	9
Atteinte neurologique	27/465	5,8

* La fréquence des principales manifestations cliniques de la la maladie a été calculée à partir de la revue de la littérature d’Ohta et al ^[4] et des séries de la littérature publiées depuis, comprenant au moins dix patients.

hypertrophie ganglionnaire considérable ou une localisation profonde, ont fait évoquer un diagnostic de lymphome malin. L’aspect histologique le plus souvent rapporté est celui d’une hyperplasie réactionnelle non spécifique^[4, 6]. Cependant, il existe parfois une hyperplasie immunoblastique diffuse paracorticale, constituée de lymphocytes T et B et d’immunoblastes, qui peut faire discuter un lymphome^[6]. Une splénomégalie, souvent seulement mise en évidence par une échographie abdominale, est fréquente^[5, 6, 9].

Douleurs abdominales

Des douleurs abdominales, généralement diffuses, ne sont pas exceptionnelles^[2, 6]. Si ces douleurs sont généralement modérées, elles réalisent parfois un tableau d’allure pseudochirurgicale avec signes péritonéaux^[6].

Atteinte hépatique

Il s’agit de l’une des manifestations potentiellement les plus graves de la maladie^[6]. Des perturbations biologiques sont présentes chez les deux tiers des patients. Elles peuvent être spontanées, témoignant d’une hépatopathie propre à cette affection^[4, 5, 6, 9], ou bien être déclenchées par un traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)^[6]. Il s’agit fréquemment d’une cytolyse. Ces anomalies biologiques sont souvent modérées et régressent avec le contrôle de la maladie^[5, 6]. Les biopsies hépatiques ne montrent qu’un infiltrat inflammatoire des espaces portes constitué de cellules mononucléées^[2, 5]. Il faut cependant insister sur le risque de survenue d’hépatites cytolytiques majeures, compliquant généralement un traitement par AINS^[2, 5]. Dans ces observations, la biopsie hépatique montre une nécrose hépatocytaire massive, et si l’évolution est parfois favorable sous corticoïdes à fortes doses^[6], au moins sept patients sont décédés d’insuffisance hépatocellulaire^[5, 6]. **La gravité de ces observations justifie une surveillance particulièrement rigoureuse des fonctions hépatiques dans la MSA.**

Atteinte cardiaque et vasculaire

Il s’agit le plus souvent d’une péricardite, parfois révélatrice de la maladie^[1, 2, 4, 5, 6, 9]. Elle se traduit le plus souvent par une simple douleur thoracique et par un frottement, ou n’est découverte que par une échographie cardiaque systématique^[2, 6]. Cependant, plusieurs observations de tamponnade ont été rapportées^[5, 9]. Le liquide péricardique est un exsudat. L’examen histologique du péricarde ne montre que des lésions inflammatoires non spécifiques. L’évolution vers la constriction n’a été rapportée que deux fois. Une atteinte myocardique est possible et se traduit par des troubles du rythme, de la repolarisation ou de la conduction intraventriculaire, voire dans les formes les plus graves par une insuffisance cardiaque congestive. L’évolution peut être défavorable malgré la corticothérapie avec développement d’une cardiomyopathie dilatée. Une atteinte valvulaire aortique ou mitrale n’a été rapportée qu’exceptionnellement.

Atteinte pleuropulmonaire

Elle se traduit le plus souvent par un épanchement pleural uni- ou bilatéral, de petite ou moyenne abondance^[4, 5]. Le liquide pleural est exsudatif et l’examen histologique de la plèvre ne montre qu’une inflammation aiguë non spécifique^[5]. Une atteinte parenchymateuse, sous la forme d’infiltrats habituellement labiles, est observée chez environ 13 % des patients^[5, 6]. Cette atteinte est souvent asymptomatique et d’évolution favorable spontanément ou sous corticoïdes. Les biopsies transbronchiques montrent des lésions de pneumopathie ou de fibrose interstitielles^[5, 6]. Un syndrome restrictif et des troubles de la diffusion paraissent fréquents lors des études systématiques de la fonction pulmonaire, mais une insuffisance respiratoire chronique restrictive est exceptionnelle. Quelques observations de syndrome de détresse respiratoire aiguë ont été rapportées^[5].

Manifestations plus rares

Les manifestations ophtalmologiques décrites au cours de la MSA sont très polymorphes : syndrome sec oculaire, ou même véritable syndrome de Gougerot-Sjögren, uvéite, épiscéríte ou conjonctivite. Les atteintes neurologiques, méningite ou méningoencéphalite, ne sont pas fréquentes mais peuvent parfois engager le pronostic vital. Quelques neuropathies périphériques et plusieurs observations de paralysie des nerfs crâniens, ont été rapportées. De rares observations de néphropathies, tubulo-interstitielle ou glomérulaire, ou d’amylose rénale ont été publiées^[2, 6].

SIGNES BIOLOGIQUES

L’hyperleucocytose lorsqu’elle est franche, à plus de 15 000/mm³ avec polynudéose, est évocatrice du diagnostic ; elle est présente chez 60 % des patients. La présence d’une myélémie n’est pas exceptionnelle. Le myélogramme ne montre qu’une moelle riche et granuleuse^[5, 6](tableau II).

L’**hyperferritinémie** parfois considérable que l’on peut observer dans la MSA peut avoir un intérêt diagnostique. En effet, les valeurs constatées sont souvent beaucoup plus importantes que ne le voudrait le seul syndrome inflammatoire, et des taux supérieurs ou égaux à 10 000, voire 100 000 ng/mL

ne sont pas exceptionnels. De telles élévations ne sont cependant pas constantes, et des ferritinémies supérieures à quatre fois la normale ne sont trouvées que chez seulement 67 % des patients^[10]. Cependant, des données récentes pourraient donner plus d’importance à ce dosage. En effet, dans la MSA, les analyses biochimiques montrent **un effondrement de la fraction glycosylée en deçà de 20 % (normale de 60 à 80 %)**.

De nombreuses observations de CIVD (coagulation intravasculaire disséminée), parfois très sévères ont été rapportées et viennent souvent compliquer une hépatite cytolytique grave^[4, 5, 9]. On trouve souvent comme facteur déclenchant un traitement par l’aspirine ou les AINS. Le syndrome inflammatoire, habituellement très marqué et constant, s’accompagne d’une anémie parfois profonde^[2, 4, 5, 6, 9]. **La sérologie rhumatoïde est négative, de même que la recherche des anticorps antinucléaires et anti-DNA natifs.** Une hypergammaglobulinémie polyclonale est fréquente pendant les poussées.

FORMES CLINIQUES, ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

● Début

Le début de la MSA peut être dissocié et les observations débutant par une fièvre isolée au long cours ne sont pas exceptionnelles. Les signes articulaires sont fréquemment absents au début de la maladie. La classique triade, fièvre, éruption cutanée et atteinte articulaire n’est observée que chez un peu moins d’un patient sur deux dans les premiers mois d’évolution.

● Modalités évolutives et pronostic

Dans la forme monocyclique, la maladie se résume à une seule poussée, articulaire et systémique. Cette poussée peut se prolonger plusieurs semaines ou mois en l’absence de traitement. Environ 25 % des patients ont une telle évolution^[1, 3, 5, 9]. Dans les formes intermittentes, la maladie évolue par poussées successives articulaires et/ou systémiques, entrecoupées de périodes de rémission. Le nombre et la sévérité des poussées, et la durée des rémissions sont extrêmement variables^[3]. Environ un tiers des patients présente une telle évolution^[3, 5]. La dernière forme évolutive est celle d’une maladie articulaire chronique sur

Tableau II. – Principales données biologiques dans la maladie de Still de l’adulte.		
	Nombre	Pourcentage
Vitesse de sédimentation élevée	528/545	96,9
Leucocytose ≥ 10 000/mm ³	543/592	91,7
Leucocytose ≥ 15 000/mm ³	313/517	60,5
Polynucléaires neutrophiles ≥ 80 %	213/290	73,4
Anémie ≤ 10g/100 mL	265/400	66,3
Plaquettes ≥ 400 000 mm ³	77/128	60,2
Hypoalbuminémie < 35 g/L	234/299	78,3
Biologie hépatique perturbée (transaminases)	369/554	66,6
Anticorps antinucléaires positifs	40/641	6,2
Facteur rhumatoïde positif	28/642	4,4
Augmentation des immunoglobulines	93/134	69,4

laquelle viennent parfois se greffer des poussées systémiques. Cette forme intéresse un peu moins d'un patient sur deux [3, 5, 9]. C'est essentiellement dans ces formes qu'apparaissent des destructions articulaires.

Le **pronostic fonctionnel** est essentiellement **articulaire avec la survenue d'une atteinte articulaire destructrice chez environ un tiers des patients**. Une étude récente permet cependant de tempérer ces inquiétudes [7]. En effet, si la douleur, et l'incapacité fonctionnelle sont plus importantes chez les patients que chez les témoins, les scores observés ont tendance à s'améliorer avec l'ancienneté de la maladie. Malgré tout, environ la moitié des patients reçoit encore un traitement 10 ans après le diagnostic. Le **pronostic vital** est parfois mis en jeu par la sévérité des manifestations systémiques ou la survenue d'une amylose. Une trentaine de patients ayant une MSA sont décédés du fait de leur maladie. **La majorité des décès est en rapport avec une atteinte hépatique** [5, 6]. Une complication infectieuse due à une corticothérapie ou un traitement immunosuppresseur n'est pas exceptionnelle [1, 4, 6].

ÉTIOPATHOGÉNIE

L'étiopathogénie de cette affection demeure inconnue, mais l'hypothèse d'une infection agissant comme facteur déclenchant de la maladie chez des patients présentant un terrain génétique prédisposant est souvent proposée. De tous les agents infectieux incriminés, c'est le virus de la rubéole qui retient le plus l'attention. Cependant, dans une récente étude, il n'a pas été possible d'identifier un facteur de risque infectieux dans le déclenchement de la maladie [8]. L'antigène HLA Bw35 pourrait être à la fois plus fréquent et associé à un bon pronostic, mais ces données ont été controversées [3, 5].

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la MSA reste difficile en l'absence de tout signe réellement pathognomonique, et de nombreuses observations font ainsi état de délais diagnostiques très longs. Cette situation aboutit à la définition de critères dont les plus utilisés sont ceux de Yamaguchi et al [10] qui apparaissent les plus sensibles et les plus spécifiques (*tableau III*). Le problème le plus difficile est de satisfaire les critères d'exclusion et d'éliminer les maladies infectieuses, néoplasiques et systémiques pouvant donner un tableau clinique proche de celui de la MSA.

TRAITEMENT

● Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Lorsque l'aspirine est utilisée, le traitement doit être réparti en quatre à six prises sur le nyctémère [5, 6]. Il est souvent conseillé d'augmenter

Tableau III. – Critères de classification de Yamaguchi et al [10] pour la maladie de Still de l'adulte.

Critères majeurs <ol style="list-style-type: none">1. Fièvre ≥39 °C, pendant au moins 1 semaine2. Arthralgies évoluant depuis au moins 2 semaines3. Éruption cutanée typique ^(a)4. Leucocytose (au moins 10 000/mm³) avec au moins 80 % de polynucléaires neutrophiles
Critères mineurs <ol style="list-style-type: none">1. Douleurs pharyngées2. Adénopathies ^(b) et/ou Splénomégalie ^(c)3. Perturbations du bilan biologique hépatique ^(d)4. Absence d'anticorps antinucléaires et de facteur rhumatoïde ^(e)
Critères d'exclusion <ol style="list-style-type: none">I. Infections (tout particulièrement les sepsis et la mononucléose infectieuse)II. Néoplasies (tout particulièrement les lymphomes)III. Maladies systémiques (tout particulièrement la PAN et la PR avec signes extra-articulaires)
Au moins cinq critères sont nécessaires, dont au moins deux critères majeurs ^f en l'absence de tout critère d'exclusion

(a), éruption maculeuse ou maculopapuleuse non prurigineuse, rosesaumon habituellement fugace (contemporaine des poussées fébriles), (b), adénopathies d'apparition récente et de volume significatif, (c), splénomégalie confirmée par la palpation ou par une échographie, (d), élévation des transaminases et/ou des LDH en rapport avec la maladie, en excluant une toxicité médicamenteuse ou une autre cause, (e), négativité des tests usuels permettant de dépister les facteurs rhumatoïdes IgM et les anticorps antinucléaires par immunofluorescence, (f), chacun des critères ne peut être pris en compte qu'en l'absence d'autre explication.
(LDH) lactodéshydrogénase ; (PAN) périartérite noueuse ; (PR) polyarthrite rhumatoïde.

la posologie jusqu'à la dose tolérable la plus élevée possible, **en s'aidant du dosage de la salicylémie (25 à 30 mg/100 mL)** [9]. Les doses prescrites sont ainsi comprises entre 90 et 130 mg/kg/24h. En dehors de l'aspirine, de nombreux AINS ont été utilisés, et c'est l'indométacine qui est la plus fréquemment prescrite, aux doses de 150 à 250 mg/24h [3, 9].

● Glucocorticoïdes

Les doses utilisées, de prednisone dans la majorité des cas, sont comprises entre 0,5 et 1 mg/kg/24h, et dépendent de la sévérité du tableau [1, 4, 5, 9]. Dans quelques observations, des bolus de méthylprednisolone ont été prescrits [3, 6, 9]. L'efficacité des corticoïdes est en général spectaculaire mais ils n'empêchent pas la progression des lésions érosives [9]. Après un maintien de la dose initiale pendant 4 à 6 semaines, la corticothérapie est diminuée en quelques semaines jusqu'à une dose de 15 à 20 mg/24h de prednisone, en deçà de laquelle la décroissance sera beaucoup plus lente [5, 9].

● Traitements dit « de fond »

De nombreuses observations sont venues confirmer l'intérêt du méthotrexate (MTX) prescrit à faibles doses hebdomadaires (7,5 à 15 mg/semaine). Ce traitement, même lorsqu'il est efficace, n'empêche pas totalement la survenue des poussées, et son rôle essentiel est de permettre une diminution de la corticothérapie [3]. Une réponse totale ou partielle au MTX est observée dans 70 % des cas environ. L'existence de perturbations des fonctions hépatiques n'est pas une contre-indication à l'emploi du méthotrexate, mais justifie une surveillance renforcée du bilan hépatique [9]. Les autres traitements de fond sont habituellement employés dans les formes articulaires chroniques :

sels d'or, D-pénicillamine, tiopronine, antimalariques, salazopyrine, dapsone ou colchicine. La sévérité de la MSA conduit parfois à la prescription d'immunosuppresseurs : cyclophosphamide, azathioprine ou chlorambucil. Les immunoglobulines intraveineuses, utilisées chez quelques patients, ont paru efficaces et peu toxiques.

● Traitement local des manifestations articulaires

Le traitement fait souvent appel aux infiltrations ou aux synoviorthèses. La mise en place d'une prothèse de hanche ou de genou est parfois nécessaire.

● Indications thérapeutiques et surveillance du traitement

Le traitement de première intention doit reposer sur les AINS en évitant à notre avis l'aspirine, qui n'a pas démontré clairement une plus grande efficacité, mais dont l'utilisation est plus délicate, surtout aux doses préconisées. Chez environ 70 % des patients il est nécessaire de recourir à une corticothérapie dont la dose initiale dépend de la gravité des manifestations. C'est dans les formes corticorésistantes ou corticodépendantes que le MTX à faibles doses hebdomadaires trouve son indication idéale. Les autres traitements de fond pourraient être utiles dans les formes articulaires chroniques. **La prescription des immunosuppresseurs doit rester du domaine de l'exception.** L'utilisation des AINS nécessite une surveillance du bilan biologique hépatique, d'autant plus rapprochée qu'il existe des anomalies avant le début du traitement. Le contrôle régulier en début de traitement du taux des plaquettes et des tests de coagulation est également souhaitable.

Jacques Pouchot : Professeur des Universités, praticien hospitalier.
Philippe Vinceneux : Professeur des Universités, praticien hospitalier.
Service de médecine interne V, hôpital Louis-Mourier, 178, rue des Renouillers, 92700 Colombes, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : J Pouchot et P Vinceneux. Maladie de Still de l'adulte.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0440, 1998, 4 p

R É F É R E N C E S

[1] Cush JJ, Medsger TA Jr, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987 ; 30 : 186-194

[2] Masson C, Le Loët X, Lioté F, Renou P, Dubost JJ, Boissier MC et al. La maladie de Still de l'adulte. I. Manifestations et complications dans soixante cinq cas en France. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1995 ; 62 : 805-814

[3] Masson C, Le Loët X, Lioté F, Renou P, Dubost JJ, Boissier MC et al. La maladie de Still de l'adulte. II. Traitement, évolution, facteurs pronostiques. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1995 ; 62 : 815-824

[4] Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagyoshi T, Hiida M. Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987 ; 14 : 1139-1146

[5] Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décary F, Salusinsky-Sternbach M et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991 ; 70 : 118-136

[6] Reginato AJ, Schumacher HR Jr, Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum* 1987 ; 17 : 39-57

[7] Sampalis JS, Esdaile JM, Medsger TA Jr, Partridge AJ, Yeadon C, Senecal JL et al. A controlled study of the long-term prognosis of adult Still's disease. *Am J Med* 1995 ; 98 : 384-388

[8] Sampalis JS, Medsger TA Jr, Fries JF, Yeadon C, Senecal JL, Myhal D et al. Risk factors for adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 2049-2054

[9] Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease: clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med* 1986 ; 235 : 1055-1065

[10] Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992 ; 19 : 424-430

MALADIE DE TAKAYASU

É HACHULLA, M LAMBERT, M PÉREZ-COUSIN, U PASTUREL-MICHON, PY HATRON, B DEVULDER

La maladie de Takayasu est une aortoartérite non spécifique entraînant une sténose progressive des artères de grand et moyen calibres (aorte et ses branches principales, artère pulmonaire).

© Elsevier, Paris.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Initialement décrite au Japon, la maladie de Takayasu est ubiquitaire mais s'observe avec une plus grande fréquence en Asie, en Amérique du Sud et dans les pays du pourtour méditerranéen. Elle est loin d'être exceptionnelle en France. Certains antigènes d'histocompatibilité seraient associés à un risque plus élevé de la maladie, l'antigène HLA DR4/DQW3 par exemple paraît associé aux formes plus sévères, tandis que d'autres seraient plutôt protecteurs. Les prédispositions génétiques et les origines ethniques conditionnent la symptomatologie : l'atteinte rétinienne, fréquente au Japon, est exceptionnelle en France, les formes ectasiantes sont plus rares chez nous. **La maladie de Takayasu est une maladie de la femme jeune huit fois sur dix ; elle débute souvent avant 20 ans.**

● Présentation clinique

La maladie évolue classiquement en deux phases : la phase préocclusive, puis la phase occlusive.

Phase préocclusive

Elle est peu bruyante, passe volontiers inaperçue, peut donner un tableau pseudo-grippal et rassembler des signes divers tels que :

- asthénie, fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes ;
- arthralgies, myalgies, voire polyarthrite ;
- épanchement pleural ou péricardique ;
- érythème noueux, hypodermite nodulaire, ulcérations cutanées, rash ;
- épisclérite, uvéite ;
- insuffisance cardiaque.

Cette phase préocclusive peut durer plusieurs mois, les signes disparaissant ensuite.

Phase occlusive

La phase occlusive (ou vasculaire) survient en moyenne 6 à 7 ans plus tard, mais elle évolue parfois d'un seul tenant, donnant à des degrés divers les signes rassemblés dans le tableau I.

Tableau I. – Manifestations de la phase vasculaire ou occlusive de la maladie de Takayasu.

Atteinte des troncs aortiques et supraortiques

— La sténose axillo-sous-clavière est la forme la plus classique, donnant une claudication intermittente du bras, une asymétrie tensionnelle, une diminution des pouls périphériques jusqu'à la disparition totale du pouls radial et du pouls cubital. Le phénomène de Raynaud est possible. On observe parfois un vol sous-clavier.

— L'atteinte, plus rare, des carotides est source d'ischémie cérébrale et rétinienne, entraînant une dilatation veineuse, des microanévrismes, puis des anastomoses artérioveineuses, source d'ischémie ou d'hémorragies rétiniennes.

Atteinte des artères viscérales

— La sténose uni- ou bilatérale des artères rénales provoque une hypertension artérielle rénovasculaire. L'atteinte du tronc cœliaque et de la mésentérique supérieure est source de douleurs abdominales et d'épisodes diarrhéiques.

Manifestations cardiaques

L'atteinte de l'ostium des coronaires est responsable d'un angor, parfois d'infarctus. On peut observer dans certains cas une insuffisance aortique, une insuffisance mitrale ou une insuffisance cardiaque droite ou gauche multifactorielle.

Atteinte de l'artère pulmonaire et de ses branches (50 % des cas)

Souvent asymptomatique lorsqu'elle s'exprime, l'atteinte des artères pulmonaires donne des signes variables : dyspnée, toux, hémoptysie, tableau embolique, voire insuffisance cardiaque droite. L'obstruction complète d'une artère pulmonaire est possible.

Selon la topographie de l'atteinte artérielle, il est habituel de distinguer quatre types différents de maladie de Takayasu :

- type I : atteinte limitée à la crosse de l'aorte ;
- type II : atteinte de l'aorte descendante et portion thoracique et abdominale ;
- type III : type I + type II ;
- type IV : atteinte des artères pulmonaires, quelle que soit l'atteinte de la grande circulation.

DIAGNOSTIC

La présentation clinique est évocatrice du diagnostic de Takayasu lorsqu'il s'agit d'une femme jeune avec asymétrie tensionnelle, souffle sous-clavier, diminution, voire disparition du pouls radial (maladie des femmes sans pouls). En phase préocclusive, le diagnostic est difficile, les signes vasculaires sont encore absents ou infradliniques. Il peut s'agir d'un syndrome inflammatoire isolé. Le diagnostic peut être évoqué fortuitement devant la découverte d'épaississement des parois vasculaires de l'aorte ou de ses branches sur une échographie ou un scanner réalisé à titre systématique.

● Examen biologique

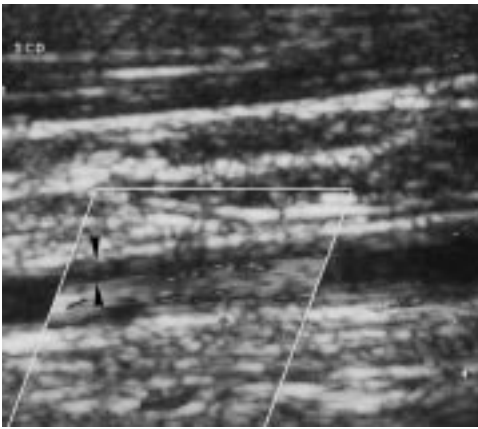
On observe un syndrome inflammatoire avec augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la protéine C réactive dans seulement un cas sur deux, surtout en phase préocclusive. Lorsque le syndrome inflammatoire est patent, il permet d'adapter et de guider le traitement.

● Échodoppler artériel

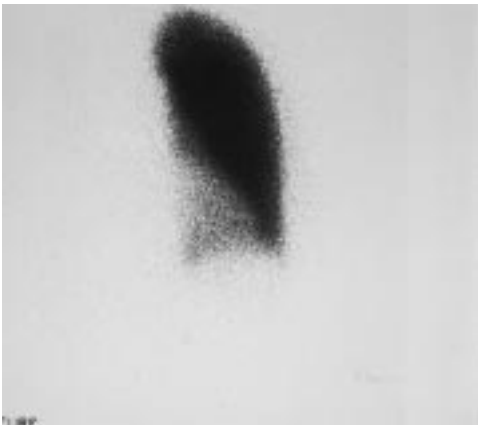
Sa place est déterminante pour le diagnostic et le suivi de la maladie. **Il permet d'évoquer le diagnostic d'artérite inflammatoire lorsque existe un épaississement hypoéchogène de la paroi vasculaire, en l'absence d'athérome (fig 1).** Cet épaississement va permettre de suivre l'évolution sous traitement. Les artères à explorer de manière systématique sont les carotides primitives et leur bifurcation, les artères sous-clavières et vertébrales, l'aorte thoracique ascendante, qui peut être examinée par échographie transthoracique ou transœsophagienne, l'aorte abdominale et ses branches, rénale, digestive et iliofémorale. On y recherche des aspects sténosants, plus rarement ectasiantes.

● Scintigraphie pulmonaire

Souvent asymptomatique, la découverte d'anomalies de perfusion pulmonaire par scintigraphie constitue un examen non invasif d'une grande rentabilité diagnostique dans ce contexte artériel inflammatoire (fig 2).



1 Échodoppler de l'artère axillaire sténosée. Noter l'épaississement hypoéchogène de la paroi chiffré à 12 mm (cliché du Dr Pérez-Cousin).



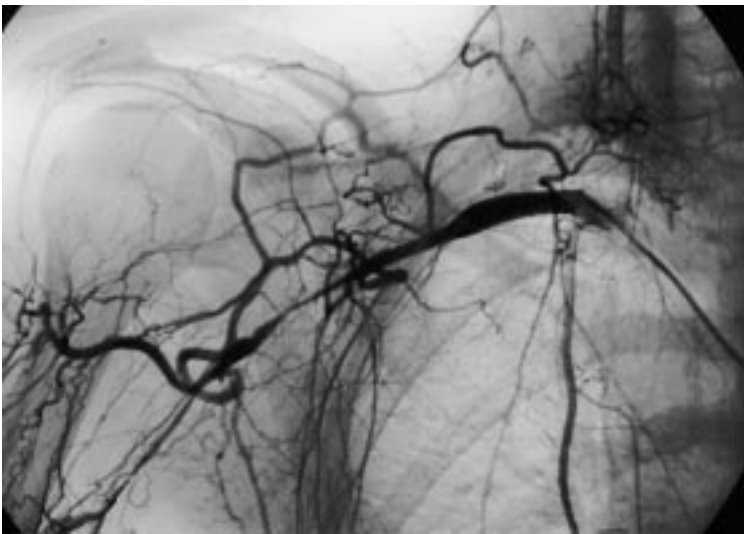
2 Scintigraphie pulmonaire de perfusion : obstruction complète de l'artère pulmonaire droite et absence de perfusion du pulmonaire en regard (cliché du Pr X Marchandise).

● Explorations vasculaires radiologiques

L'artériographie guidée par les signes d'appel cliniques permet une bonne évaluation du réseau artériel, montrant les sténoses, souvent effilées et régulières, évocatrices d'artérite inflammatoire (fig 3). Le scanner spiralé et l'angio-IRM (imagerie par résonance magnétique) permettent aujourd'hui une bonne évaluation des segments vasculaires atteints dépistés par échographie, sans effraction vasculaire. L'avenir est à ces nouvelles techniques qui relègueront l'artériographie aux seuls gestes endovasculaires.

● Examen histologique

Si l'on réalise la biopsie d'une artère sous-clavière axillaire atteinte, on trouve, à l'examen histologique, une panartérite prédominant dans l'adventice et la média. La vascularite est segmentaire et souvent multifocale. À l'ouverture du vaisseau, l'intima est épaissie, boursoflée. La panartérite prédomine dans la média et dans l'adventice qui est le siège d'un infiltrat inflammatoire constitué de cellules mononucléées, parfois de cellules géantes avec des images d'élastophagie, et s'accompagne d'une fibrose mutilante qui prédomine dans la partie externe de la média et de l'adventice. L'intima est



3 Artériographie de l'artère axillaire droite sténosée. Noter l'aspect effilé et prolongé de la sténose (cliché du Dr JP Bérégi).

Tableau II. – Critères de classification de la maladie de Takayasu proposés par l'American College of Rheumatology.

- Âge de début ≤ 40 ans
 - Claudication d'une extrémité et surtout d'un membre supérieur
 - Diminution d'un ou des deux pouls huméraux
 - Différence de plus de 10 mm de mercure de la pression systolique des deux bras
 - Sténose ou occlusion habituellement segmentaire ou focale, de l'aorte, de ses branches primitives ou des grosses artères des membres, sans autre étiologie
- Trois critères sont nécessaires au diagnostic (sensibilité 95,5 %, spécificité 97,8 %)

épaissie, sans infiltrat inflammatoire, la limitante élastique interne est respectée contrairement à la maladie de Horton. La limitante élastique externe est en revanche souvent fragmentée. Il n'y a pas de nécrose fibrinoïde et habituellement pas de thrombose luminale.

Le diagnostic de maladie de Takayasu peut être guidé par les critères de classification proposés par l'American College of Rheumatology (tableau II).

ÉTIOLOGIE

Si la tuberculose ou les antécédents de tuberculose sont retrouvés dans près de 50 % des patients ayant une maladie de Takayasu en Orient ou au Moyen-Orient, cette association est beaucoup plus rare en France.

L'hypothèse auto-immune sur terrain génétique prédisposant est l'hypothèse retenue actuellement par la plupart des auteurs, ce que suggère également l'association possible à d'autres maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique, la sclérodermie, la sarcoïdose, la maladie de Crohn ou encore la spondylarthrite ankylosante. La découverte d'anticorps anticellules endothéliales chez certains malades alimente cette

hypothèse auto-immune, sans pouvoir pour l'instant confirmer leur caractère pathogène.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL EN PRATIQUE CLINIQUE

Discuter le diagnostic sous-entend de revoir les aortites et les sténoses sous-clavières d'autre origine.

Étiologie des aortites en dehors de la maladie de Takayasu

- ✓ Maladie de Horton.
- ✓ Syndromes de Cogan.
- ✓ Maladie de Behçet.
- ✓ Périartérite noueuse.
- ✓ Maladie de Buerger.
- ✓ Sarcoïdose.
- ✓ Lupus érythémateux systémique.
- ✓ Spondylarthropathie.
- ✓ Polyarthrite rhumatoïde.
- ✓ Maladie du tissu élastique.
- ✓ Infections (syphilis tertiaire, anévrisme mycotique, salmonelle non typhique).

Étiologie des sténoses ou thromboses des artères sous-clavières ou axillaires en dehors de la maladie de Takayasu

- ✓ Athérome.
- ✓ Maladie de Horton.
- ✓ Syndrome de la traversée thoracobrachiale.

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

La survie moyenne est globalement bonne (90 % de survie à 5 ans). Les éléments de mauvais

pronostic sont la rétinopathie ischémique qui est rare en France, l'insuffisance aortique, les anévrismes artériels et l'hypertension artérielle.

La grossesse n'est pas un facteur aggravant mais peut décompenser une atteinte cardiaque liée à la maladie.

TRAITEMENT

Il n'y a pas, à ce jour, de consensus thérapeutique de la maladie de Takayasu. S'il existe une tuberculose évolutive, elle doit être traitée, s'il existe des antécédents tuberculeux, une prophylaxie par isoniazide est nécessaire si une corticothérapie est instituée.

Les corticoïdes peuvent être prescrits à la dose initiale de 0,5 à 1 mg/kg, à posologie dégressive, pour une durée totale de 12 à 18 mois. Cette prescription

n'est pas systématique. La corticothérapie est d'autant plus utile et efficace que le diagnostic de la maladie est porté tôt, en phase préocclusive ou occlusive, au stade d'épaississement des parois vasculaires. **Si la VS est élevée initialement, elle sert de guide pour la thérapeutique. Lorsqu'il existe un épaississement pariétal échographique, il constitue un excellent élément de surveillance et de pronostic.** Nous avons pu observer à plusieurs reprises les parois vasculaires qui reprenaient une épaisseur normale après quelques semaines ou quelques mois de traitement corticoïde.

Les **immunosuppresseurs** (cyclophosphamide : 1 à 2 mg/kg/j) sont recommandés dans les formes corticorésistantes de la maladie.

Des gestes de **revascularisation** sont possibles en cas d'ischémie sévère (sténose axillaire, coronaire ou rénale), soit par angioplastie, soit par revascularisation chirurgicale. Les anévrismes vasculaires doivent être opérés ou embolisés à cause du risque

de rupture. L'insuffisance aortique sévère est une indication chirurgicale incontestable.

CONCLUSION

La maladie de Takayasu est une maladie rare qu'il faut évoquer chez un homme ou une femme jeune chez qui l'on découvre une sténose axillaire. L'échodoppler artériel est d'un intérêt diagnostique majeur, montrant l'épaississement hypoéchogène des parois vasculaires. Les corticoïdes sont proposés surtout en phase préocclusive ou à la période initiale de la phase occlusive. En l'absence de réponse thérapeutique, une sténose résiduelle symptomatique peut bénéficier d'une angioplastie. Le pronostic de la maladie reste bon, avec une survie supérieure à 90 % à 5 ans.

Éric Hachulla : Professeur des Universités.

Marc Lambert : Médecin-attaché.

Maryse Pérez-Cousin : Médecin-attaché.

Ulrique Pasturel-Michon : Chef de clinique-assistant.

Pierre-Yves Hatron : Professeur des Universités.

Bernard Devulder : Professeur des Universités.

Service de médecine interne, hôpital Claude-Huriez, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : É Hachulla, M Lambert, M Pérez-Cousin, U Pasturel-Michon, PY Hatron et B Devulder. Maladie de Takayasu. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine*, 5-0350, 1998, 3 p

R É F É R E N C E S

[1] Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1129-1134

[2] Fiessinger JN. Aortoartérite non spécifique (maladie de Takayasu). In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC eds. Les maladies systémiques. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1991 : 713-726

[3] Hellmann DB. Immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of giant cell arteritis temporal arteritis, polymyalgia rheumatica, and Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 1993 ; 5 : 25-32

[4] Lambert M, Hatron PY, Hachulla É, Devulder B. Takayasu's arteritis, diagnosed at the early systemic phase: diagnosis with non-invasive investigations despite normal angiography. *J Rheumatol* 1998 (in press)

[5] Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1074-1087

MALADIE DE WHIPPLE

I DURIEU

La maladie de whipple est exceptionnelle, elle est liée à l’infection par un bacille à Gram positif dont la culture est impossible. Le diagnostic doit être évoqué devant la triade : amaigrissement, diarrhée, malabsorption. Le traitement antibiotique plus ou moins prolongé conduit généralement à la guérison clinique.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Cette pathologie décrite pour la première fois en 1907^[7] est une maladie rare puisque moins de 1 000 cas ont été rapportés dans la littérature depuis sa description. La physiopathologie reste incomplètement comprise malgré l’identification de l’agent bactérien en cause *Tropheryma Whippellii* en 1992^[4]. La mise en culture de ce petit bacille reste impossible. Malgré sa rareté, l’intérêt clinique de cette pathologie multisystémique s’explique par la variété des présentations cliniques qui peuvent simuler d’autres maladies inflammatoires ou infectieuses. Ainsi le diagnostic peut être retardé de plusieurs mois voire plusieurs années ; il est généralement porté lorsqu’apparaît la triade symptomatique la plus classique associant un amaigrissement, une diarrhée et une malabsorption dans un contexte de syndrome inflammatoire. L’efficacité du traitement antibiotique est connue depuis 1960 mais les modalités exactes de ce traitement et sa durée restent incertaines et le risque de rechute élevé.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Malgré sa rareté, les données épidémiologiques des différentes séries publiées sont assez reproductibles. Il existe de façon constante une prédominance masculine de 75 à 85 %. L’âge moyen du diagnostic est d’environ 50 ans mais avec des extrêmes de 1 à 83 ans. La pathologie touche presque exclusivement les populations caucasiennes. Les cas familiaux sont exceptionnels. Aucun facteur de risque environnemental n’a pu être identifié.

PHYSIOPATHOLOGIE [1]

Une origine infectieuse a été suspectée depuis longtemps en raison de l’identification de fragments bacillaires en microscopie électronique et de

l’efficacité des traitements antibiotiques. La biologie moléculaire a conforté cette hypothèse en permettant l’identification de *Tropheryma Whippellii*, petit bacille à Gram positif appartenant aux actinomycètes^[2]. Cependant à cette heure, ce germe reste non cultivable et non transmissible, l’identification reposant sur des techniques d’extraction d’ADN et de polymérase chain reaction (PCR).

Malgré l’identification du germe en cause, de nombreuses questions persistent pour expliquer la pathogénie de la maladie. Le rôle probable de facteurs immunologiques associés à l’agent infectieux a été évoqué. Aucun déficit de l’immunité humorale n’a pu être identifié chez les malades. En revanche des anomalies de l’immunité cellulaire sont fréquemment retrouvées associant des anomalies qualitatives et quantitatives des lymphocytes T. Mais ces anomalies peuvent être secondaires à l’altération fréquente de l’état général et à la malabsorption observée chez les malades. La fonction macrophagique de dégradation bactérienne est également altérée.

MANIFESTATIONS CLINIQUES [5, 6] (TABLEAU I)

Elles sont multiples, liées à l’atteinte multiviscérale et expliquent la variété des formes cliniques rencontrées. Le diagnostic est souvent posé sur l’association d’une perte de poids, d’une diarrhée, et d’une malabsorption. Cette triade est présente dans 85 % des cas au moment du diagnostic. Les autres manifestations digestives possibles sont l’existence d’une hépatomégalie, d’une splénomégalie ou d’une ascite. Mais le diagnostic est souvent retardé de plusieurs mois et les symptômes initiaux ou associés

Tableau I. – Manifestations cliniques au moment du diagnostic. Fréquence (%).	
Amaigrissement	85 - 100
Arthralgies	65 - 90
Diarrhée	72 - 85
Douleurs abdominales	23 - 72
Fièvre	19 - 55
Symptômes neurologiques	21 - 43

sont nombreux. Les manifestations articulaires sont très fréquentes : polyarthralgies fugaces et récidivantes ou oligo-arthrite ou polyarthrite sans déformation articulaire. Les manifestations neurologiques sont trompeuses et graves : syndrome démentiel progressif, paralysie oculomotrice, syndrome pyramidal ou cérébelleux ; les atteintes neurologiques périphériques sont exceptionnelles. Les autres signes fréquents peuvent être un amaigrissement isolé, une fièvre prolongée inexpliquée ou des accès fébriles à répétition, des adénopathies superficielles.

Les manifestations cardiovasculaires sont rapportées chez 20 à 50 % des malades mais les données autopsiques semblent montrer une atteinte cardiaque constante touchant au moins une des trois tuniques ; la présentation la plus habituelle est celle d’une endocardite à hémocultures négatives ; les autres lésions sont la péricardite, souvent asymptomatique, plus rarement une myocardite ou une atteinte coronarienne. Des manifestations pleuropulmonaires sont signalées chez environ un tiers des malades avec une toux ou une dyspnée révélant un infiltrat alvéolaire, des adénopathies médiastinales ou une pleurésie. Les atteintes oculaires rencontrées sont des uvéites antérieures ou postérieures ou des rétinites. Les lésions cutanées peuvent être une hyperpigmentation ou des nodules sous cutanés pseudorhumatoïdes.

Les anomalies biologiques les plus constantes sont un syndrome inflammatoire souvent très marqué avec accélération constante de la vitesse de sédimentation et augmentation de l’ensemble des protéines de l’inflammation. À un stade évolué, un grand tableau de malabsorption avec anémie, hypoalbuminémie et hypocalcémie est fréquemment retrouvé. L’ensemble de ces manifestations cliniques et biologiques peut être transitoirement amélioré par un traitement antibiotique prescrit de façon intercurrente.

DIAGNOSTIC

● Diagnostic histopathologique (tableau II)

Les biopsies duodénales distales, voire jéjunales, réalisées au cours d’une endoscopie permettent de mettre en évidence une infiltration de la lamina

Tableau II. – Diagnostic positif.

Histologie (MO) : infiltration macrophagique PAS positive (duodénum, jéjunum, ganglion, SNC, LCR, foie, cœur.)

ME : bacilles intramacrophagiques

Biologie moléculaire (PCR) : détection directe de Tropheryma whippelii sur biopsie

ME : Microscopie électronique, SNC : système nerveux central, MO : Microscopie optique

propria par de nombreux macrophages présentant des granulations colorées par le paraaminosalicylique [PAS]. On peut parfois mettre en évidence la présence de corps bacilliformes à Gram positif extracellulaires. Il faut noter que ces biopsies peuvent être négatives en particulier au début de la maladie devenir négatives par des traitements antibiotiques prescrits de façon intercurrente. D'autres tissus peuvent être explorés en fonction des manifestations cliniques : biopsies ganglionnaires, hépatiques, liquide céphalo-rachidien voire biopsie cérébrale en cas de lésion neurologique accessible.

Si l'étude en microscopie optique ne permet pas de poser le diagnostic de façon formelle, l'identification de bacilles intracellulaires en microscopie électronique conforte le diagnostic.

Enfin de façon récente, des techniques de biologie moléculaire utilisant l'extraction d'ADN, l'amplification et l'identification par PCR de

Tableau III. – Diagnostic différentiel.

Sarcoïdose

Tuberculose

Histoplasmosse systémique

Mycobacterium avium intracellulare au cours du sida (pseudowhipple)

Lymphome

Macroglobulinémie

Tropheryma Whippelii sur tissu, semble une méthode sensible et spécifique de diagnostic non utilisable en routine [3].

Diagnostic différentiel (tableau III)

Il est souvent difficile sur une pathologie de présentation clinique multisystémique et le long délai diagnostic observé dans la plupart des cas est souvent lié à d'autres hypothèses préalables. Les principaux diagnostics différentiels sur le plan clinique sont la tuberculose systémique, les hémopathies lymphoïdes, la sarcoïdose. Il faut noter que de nombreux malades ont reçu un traitement antituberculeux qui améliore généralement partiellement ou totalement les symptômes mais s'accompagne de rechute à l'arrêt du traitement. Sur le plan histopathologique, le diagnostic différentiel peut se poser avec les infections à Mycobacterium avium intracellulare au cours du sida également appelé pseudowhipple du sida. Mais dans ce cas le germe est généralement identifié lors de la mise en culture.

TRAITEMENT ET PRONOSTIC [2, 6]

Sans traitement, la maladie était régulièrement mortelle. De nombreux médicaments antibiotiques ont été utilisés par le passé avec succès : tétracycline, pénicilline, streptomycine, triméthoprim-sulfaméthoxazole, ce dernier diffusant bien à travers la barrière méningée. La durée du traitement reste discutée. Nous recommandons actuellement un traitement par triméthoprim-sulfaméthoxazole pendant 12 mois avec administration concomitante d'acide folique.

CONCLUSION

La réponse au traitement est favorable dans la grande majorité des cas. La fréquence des rechutes après arrêt du traitement antibiotique est estimée de façon variable entre 10 et 35 %. Généralement la reprise du même traitement antibiotique conduit à nouveau à une guérison clinique. Les nouvelles techniques de biologie moléculaire précédemment décrites [3] pourront peut-être constituer un facteur prédictif des risques de rechute.

Isabelle Durieu : Praticien hospitalo-universitaire, service de médecine interne, pavillon I k, centre hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre-Bénite cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : I Durieu. Maladie de whipple. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0453, 1998, 2 p

RÉFÉRENCES

[1] Cerf M, Marche C, Ciribilli JM. Maladie de Whipple : un responsable ou plusieurs ? Presse Med 1995 ; 24 : 119-120, 123-128

[2] Keinath RD, Merrel DE, Vlietstra R, Dobbins WO. Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease. Long-term follow-up of 88 patients. Gastroenterology 1985 ; 88 : 1867-1873

[3] Ramzan NN, Loftus E, Burgart LJ et al. Diagnosis and monitoring of Whipple disease by polymerase chain reaction. Ann Intern Med 1997 ; 126 : 520-527

[4] Relman DA, Schmidt TM, Mac Dermott RP, Falkow S. . Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. N Engl J Med 1992 ; 327 : 293-301

[5] Vital Durand D, Lecomte C. Maladie de Whipple. In : Godeau P ed. Traité de Médecine. Paris : Flammarion, 1996 : 211-213

[6] Vital Durand D, Lecomte C, Cathebras P, Rousset H, Godeau P, and the SNFMI research group on Whipple disease. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. Medicine 1997 ; 76 : 170-184

[7] Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of Fat and Fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. Hopkins Hosp Bull 1907 ; 18 : 382-391

MALADIE PÉRIODIQUE

P VINCENEUX, J POUCHOT

La maladie périodique, ou fièvre méditerranéenne familiale, est une affection héréditaire atteignant le plus souvent les sujets originaires de l’Est méditerranéen, Juifs séfarades et Arméniens en particulier. Son pronostic est dominé par le risque d’amylose dont la fréquence varie selon les groupes ethniques et dont la survenue conduit à l’insuffisance rénale terminale. Le traitement continu par la colchicine, utilisé depuis 1972, permet dans la grande majorité des cas de réduire considérablement la fréquence et la gravité des accès et a permis de transformer le pronostic en prévenant le développement de l’amylose.

© Elsevier, Paris.

CARACTÈRES GÉNÉRAUX ^[10]

La maladie périodique est une affection chronique, caractérisée par la survenue à intervalles irréguliers de crises brèves autolimitées, associant de manière variable une fièvre persistant pendant 24 à 48 heures et des douleurs abdominales, thoraciques ou articulaires. L’identification récente du gène de cette maladie (Babior BM, *New Engl J Med*, 1997 ; 337 : 1548-9) sur le bras court du chromosome 16 devrait permettre dans un avenir proche d’obtenir une confirmation formelle du diagnostic, fondé essentiellement jusqu’à présent sur le caractère spontanément régressif et récurrent des accès et sur la notion du terrain ethnique.

La maladie périodique touche surtout les Juifs séfarades, les Arméniens et les Arabes du Moyen-Orient. Elle n’est cependant pas exceptionnelle chez les Juifs ashkénazes, et un certain nombre de cas ont été rapportés dans d’autres populations : turque essentiellement, mais aussi dans plusieurs pays d’Europe.

Les caractéristiques épidémiologiques de la maladie périodique suggèrent fortement l’existence d’une anomalie transmise de manière **autosomique récessive**, avec une pénétrance incomplète ^[6] et un sex-ratio de l’ordre de trois hommes pour deux femmes. Il n’y a pas de corrélation entre la fréquence et l’intensité des accès paroxystiques et la survenue de l’**amylose**, et deux expressions phénotypiques de la maladie peuvent être rencontrées : dans le **phénotype I**, le plus fréquent, les accès paroxystiques apparaissent les premiers, tandis que dans le **phénotype II**, c’est l’**amylose** qui survient d’abord, suivie ou non des crises paroxystiques.

Ces dernières années ont été marquées par une série de travaux ayant permis de localiser le gène de la maladie périodique, appelé MEF, sur le bras court du chromosome 16 ^[6].

SYMPTOMATOLOGIE

La symptomatologie de la maladie périodique présente deux aspects : les manifestations paroxystiques, bruyantes mais d’évolution le plus souvent favorable spontanément, et l’amylose dont la survenue éventuelle conditionne le pronostic.

● Manifestations paroxystiques

Les symptômes de la maladie périodique surviennent une fois sur deux dans les 10 premières années de la vie et **dans plus de huit cas sur dix avant l’âge de 20 ans** (tableau I). Dans la grande majorité des cas, l’affection commence par une crise aiguë abdominale, posant le problème d’une urgence de type chirurgical.

La fréquence des différentes manifestations paroxystiques dans les séries les plus importantes, ainsi que de leurs associations, sont données dans les tableaux II et III.

Les accès apparaissent brusquement, atteignant leur acmé en quelques heures, et régressent habituellement en quelques jours. Ils se répètent de manière totalement imprévisible, parfois déclenchés par certains facteurs : activité physique inhabituelle, traumatisme, émotion ou période menstruelle notamment ^[5, 7].

Accès fébrile

Il se traduit par une élévation brusque de la température qui atteint 38 à 39 °C (parfois 40 °C) en quelques heures. Il peut être isolé, « pseudopalustre »

Tableau I. – Âge de début de la maladie dans sept séries de la littérature rassemblant 989 patients ^[10].

Âge (en années)	Nombre de cas
0-10	526 (53 %)
11-20	281 (28 %)
21-30	138 (14 %)
31-40	37 (4 %)
> 40	7 (1 %)

Tableau II. – Fréquence des symptômes au cours de l’évolution de la maladie périodique dans huit séries de la littérature rassemblant 1 117 patients ^[10].

Symptômes	Fréquence (%)
Fièvre	99 %
Signes abdominaux	96 %
Signes articulaires	57 %
Signes thoraciques	48 %
Signes cutanés	25 %

ou accompagner une manifestation viscérale. La fièvre s’atténue habituellement en 12 à 24 heures, mais peut persister jusqu’à 5 jours, voire plus longtemps, en particulier lorsqu’il existe une atteinte articulaire ^[3].

Accès péritonéal

Il est la manifestation la plus caractéristique et, avec la fièvre, le symptôme le plus fréquent de la maladie périodique. **Il simule une urgence chirurgicale, avec parfois défense, voire véritable contracture pariétale, ou aspect radiographique évoquant une occlusion intestinale** ^[8]. Lorsqu’un tel tableau est inaugural, ce qui se produit dans plus

Tableau III. – Fréquence de l'association des principaux symptômes de la maladie périodique dans un groupe de 45 patients ^[1] .		
Symptômes	Nombre de patients	%
Douleurs abdominales + arthrites + douleurs pleurales	20	44
Douleurs abdominales + arthrites	14	31
Douleurs abdominales + douleurs pleurales	9	20
Douleurs pleurales + arthrites	1	2
Douleurs abdominales	1	2

d'un cas sur deux, l'intervention chirurgicale est presque inévitable. En l'absence d'intervention, la douleur commence à régresser après 6 à 12 heures et sa disparition, complète en 24 à 48 heures, s'accompagne souvent d'une diarrhée transitoire ^[7, 8].

Le diagnostic différentiel avec une urgence chirurgicale est souvent très délicat, reposant sur une analyse sémiologique rigoureuse et sur une surveillance soigneuse. La prolongation de la crise pendant plus de 24 heures doit faire reconsidérer le diagnostic et renforcer la surveillance pour ne pas laisser passer l'heure d'une intervention chirurgicale ^[8].

Crises articulaires ^[9]

Elles touchent surtout les grosses articulations, notamment le genou, la cheville, la hanche et l'épaule. Il s'agit habituellement d'une monoarthrite, plus rarement d'une oligoarthrite ou d'une polyarthrite. Les accès articulaires peuvent se présenter sous deux formes. Les **accès aigus**, les plus fréquents, réalisent un tableau d'arthrite, avec parfois épanchement fugace constitué d'un liquide d'aspect clair, trouble ou puriforme, contenant de 200 à 1 000 000 d'éléments par mm³, polynucléaires neutrophiles non altérés essentiellement. La crise atteint son acmé en 2 à 3 jours, puis régresse en 1 semaine environ, le plus souvent sans aucune séquelle. Les **formes prolongées** sont moins fréquentes et intéressent surtout le genou et la hanche. Le tableau est celui d'une monoarthrite chronique qui s'accompagne souvent d'une attitude en flessum et d'une déminéralisation osseuse, souvent importante. Les symptômes ne commencent à régresser qu'après un délai de plusieurs mois à 1 an et finissent par disparaître, le plus souvent sans séquelle. Parfois néanmoins, une arthropathie destructrice chronique se développe au genou et surtout à la hanche, compromettant alors le pronostic fonctionnel.

Accès thoraciques

Ils réalisent un tableau de pleurésie aiguë fébrile régressant totalement en 24 à 48 heures ^[8].

Signes cutanés

Ils se traduisent surtout par un érythème érysipélateoïde siégeant aux membres inférieurs, ou par diverses autres lésions, avec parfois une vascularite, qui peuvent prendre l'aspect d'une véritable périartérite noueuse ou d'un purpura rhumatoïde ^[8, 10].

Sont encore signalées la survenue d'une **orchite aiguë unilatérale** chez les garçons âgés de moins de 16 ans ^[2], et exceptionnellement d'une **méningite périodique** aseptique ou d'une **péricardite** ^[10].

Anomalies persistant dans l'intervalle des crises

Une **hépatomégalie**, une **splénomégalie**, la présence d'**anomalies thyroïdiennes** ou du **fond d'œil** sont signalées dans quelques cas ^[10].

Les **néphropathies amyloïdes** représentent la très grande majorité des néphropathies observées au cours de la maladie périodique. Toutefois, un petit nombre de **néphropathies non amyloïdes** ont été rencontrées au cours de cette affection ^[3, 10].

● Amylose de la maladie périodique

Caractères généraux de l'amylose

La survenue d'une amylose au cours de la maladie périodique transforme une affection invalidante mais bénigne en une maladie mortelle quasi certaine. Son incidence est élevée chez les Juifs originaires d'Afrique du Nord et chez les Turcs et plus faible chez les Arméniens, les Arabes et les Juifs ashkénazes ^[10].

Dans la majorité des cas décrits, l'amylose touche des sujets jeunes, souvent avant la 20^e année, et vient compliquer une maladie périodique déjà connue ^[8]. La substance amyloïde de la maladie périodique est formée de fibrilles identiques à la protéine AA de l'amylose secondaire, et elle intéresse de manière diffuse la paroi de toutes les artérioles, sauf celles du système nerveux central ; cette répartition est dominée par la localisation rénale ^[8] qui est la plus précoce et la plus constante.

L'**apparition d'une protéinurie au cours de la maladie périodique constitue une très forte présomption d'amylose**. La confirmation histologique peut être apportée par la biopsie rénale, la biopsie rectale (positive dans 75 à 85 % des cas), voire par la biopsie médullaire ^[10].

Manifestations cliniques liées à l'amylose

L'**amylose rénale** est de loin la plus précoce et la plus fréquente des localisations viscérales de l'amylose associée à la maladie périodique, et son évolution passe par plusieurs phases successives ^[10]. La phase préclinique est définie par la latence de l'amylose. La phase protéinurique, asymptomatique, est caractérisée par l'existence d'une protéinurie modérée ; sa durée moyenne est de 3 à 4 ans. La phase néphrotique, caractérisée par l'apparition d'un

syndrome néphrotique clinique et biologique, laisse place, après en moyenne 1 ou 2 ans d'évolution, à la phase urémique avec insuffisance rénale, qui progresse en règle rapidement, pour atteindre son stade terminal 12 à 18 mois plus tard. Avant l'ère de l'hémodialyse, la durée de survie était en moyenne de 7 ans après l'apparition de la protéinurie et de 3 ans après celle de l'insuffisance rénale.

Les patients atteints de maladie périodique et d'insuffisance au stade terminal sont de bons candidats à l'hémodialyse et à la greffe rénale. Le risque essentiel est alors la poursuite du processus amyloïde dans les autres organes (cœur, intestin et surrénales notamment) et sa récurrence éventuelle sur le greffon, complications dont la survenue pourrait être évitée ou freinée par la poursuite du traitement par la colchicine ^[10].

SIGNES BIOLOGIQUES

Le diagnostic de la maladie périodique reste encore purement clinique car, malgré de nombreuses recherches, aucun marqueur biologique spécifique de l'affection n'a pu être mis en évidence. De nombreuses anomalies biologiques ont néanmoins été signalées, dont les plus courantes sont l'**hyperleucocytose** et l'**augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire**, correspondant à une augmentation du fibrinogène et des α 2-globulines. L'enquête immunologique, et notamment la recherche d'autoanticorps, est habituellement négative ^[10].

ÉVOLUTION

Après une période de latence, qui dans la majorité des cas est brève et ne dépasse pas l'enfance, la maladie est caractérisée par la survenue d'accès aigus séparés par des périodes asymptomatiques de durée irrégulière, variant de quelques jours à plusieurs années ^[3, 8]. L'effet bénéfique de la grossesse sur le cours évolutif de la maladie périodique est signalé par la majorité des auteurs, avec une diminution de la fréquence et de la sévérité des accès, voire une rémission complète, jusqu'à l'accouchement, qui peut se poursuivre pendant la lactation.

Le pronostic de la maladie périodique dépend essentiellement du risque d'amylose et a été complètement modifié par l'efficacité préventive de la colchicine. Si l'amylose n'apparaît pas, le pronostic est relativement bon, et pour certains auteurs, la durée de survie serait identique à celle des sujets normaux ^[10].

CRITÈRES DU DIAGNOSTIC

En l'absence de marqueur biologique spécifique, le diagnostic de la maladie périodique repose sur une analyse sémiologique rigoureuse, confirmée éventuellement par un test thérapeutique par la colchicine.

Critères du diagnostic de la maladie périodique proposés par Sohar [8]

- ✓ Survenue de crises fébriles brèves à intervalles variables.
- ✓ Survenue de manifestations intermittentes, douloureuses et fébriles atteignant l'abdomen, le thorax, les articulations ou la peau.
- ✓ Absence d'une autre affection capable de rendre compte des symptômes.
- ✓ Survenue éventuelle d'une amylose rénale.
- ✓ Notion d'affection familiale à transmission autosomique récessive.
- ✓ Prédominance chez les sujets du pourtour méditerranéen, Juifs séfarades et Arméniens en particulier.

Les trois premiers critères sont nécessaires au diagnostic de la forme habituelle, et le troisième n'admet aucune exception ; si l'amylose rénale apparaît en premier, le diagnostic de maladie périodique de phénotype II ne peut être retenu que s'il existe des cas typiques de la maladie chez d'autres membres de la famille.

Dans un proche avenir, l'identification du gène de la maladie périodique devrait permettre de porter le diagnostic de certitude dans les cas difficiles.

TRAITEMENT

Depuis 1972, l'immense majorité des cas de maladie périodique est traitée de manière continue par la colchicine. La posologie habituelle est de l'ordre de 1 mg/j en 1 ou 2 prises, quels que soient le poids et l'âge. Cette méthode thérapeutique permet, dans la grande majorité des cas, de faire disparaître totalement, ou tout au moins d'espacer, les accès. Tous les auteurs signalent cependant un certain taux d'échecs, le plus souvent proche de 10 % [1], même lorsque le traitement est

scrupuleusement suivi. L'efficacité curative de la colchicine sur une crise déjà installée est beaucoup plus inconstante, même en utilisant des doses plus élevées [10].

L'utilisation prolongée de la colchicine est susceptible d'entraîner des effets indésirables tels qu'une diarrhée et des douleurs abdominales, qui régressent à la diminution de la posologie et n'entravent que rarement la poursuite du traitement. Les craintes majeures concernent les éventuels risques sur la reproduction que pourrait induire l'utilisation continue d'un tel médicament chez une patiente en période d'activité génitale et en âge de procréer ; ces risques paraissent cependant limités, et la naissance d'enfants normaux a été observée à plusieurs reprises alors que l'un ou l'autre des parents avait poursuivi son traitement sans interruption au moment de la fécondation ou pendant la grossesse [1].

Pour les couples projetant une grossesse alors qu'un des deux conjoints est traité par la colchicine, les médecins de l'université de Tel-Aviv, s'appuyant sur une expérience importante, proposent de poursuivre le traitement par la colchicine durant la grossesse et de procéder systématiquement à une amniocentèse afin de réaliser un avortement si celle-ci révélait des anomalies chromosomiques foetales, ce qui n'a été le cas que de manière tout à fait exceptionnelle chez leurs patientes [10].

Il est maintenant clairement établi que le traitement continu par la colchicine prévient, ou tout au moins retarde de manière significative, l'apparition de l'amylose dans l'immense majorité des cas, même lorsqu'il reste sans effet sur la répétition des accès paroxystiques. L'action curative de la colchicine vis-à-vis d'une amylose déjà déclarée est moins démonstrative mais peut se traduire par la stabilisation, la régression et même parfois la disparition de la protéinurie, à condition que celle-ci ne soit pas trop évoluée et que des posologies supérieures à 1,5 mg/j soient utilisées [4].

Ces résultats justifient les recommandations des auteurs israéliens qui conseillent de soumettre systématiquement à un traitement continu par la colchicine, à une dose quotidienne comprise entre 1 à 2 mg, tout malade atteint de maladie périodique, et ce dès que le diagnostic de l'affection a été porté avec certitude. Ce traitement doit être poursuivi même s'il demeure inefficace sur les accès paroxystiques, notamment chez les malades en hémodialyse ou ayant eu une transplantation rénale, pour prévenir ou retarder le développement de l'amylose dans d'autres organes que les reins, ainsi que dans le transplant rénal.

Philippe Vinceneux : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Jacques Pouchot : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service de médecine interne, hôpital Louis Mourier, 178, rue des Renouillers, 92701 Colombes cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Vinceneux et J Pouchot. Maladie périodique.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0370, 1998, 3 p

RÉFÉRENCES

[1] Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1991 ; 20 : 241-246

[2] Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. *J Rheumatol* 1992 ; 35 Suppl : 1S-9S

[3] Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1958 ; 102 : 50-71

[4] Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA Amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 1804-1811

[5] Meyerhof J. Familial Mediterranean fever: report of a large family. Review of the literature and discussion of the frequency of amyloidosis. *Medicine (Baltimore)* 1980 ; 59 : 66-77

[6] Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow JE Jr, Prosen L, Dean M et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1509-1513

[7] Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Armenians: analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974 ; 53 : 453-462

[8] Sohar E, Gafni J, Pras M et al. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967 ; 43 : 227-253

[9] Sohar E, Pras M, Gafni J. Familial Mediterranean fever and its articular manifestations. *Clin Rheum Dis* 1975 ; 1 : 195-209

[10] Vinceneux Ph, Pouchot J, Méry JP. Maladie périodique (fièvre méditerranéenne familiale). In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC eds. Les maladies systémiques. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1991 : 979-1010

MALADIES HÉRÉDITAIRES DU COLLAGÈNE ET DU TISSU ÉLASTIQUE

C FRANCÈS

Les fibres de collagène et du tissu élastique forment la charpente fibrillaire du tissu conjonctif de nombreux organes. Avec deux autres familles de macromolécules, elles constituent la matrice intercellulaire des organismes pluricellulaires (les protéoglycanes et les glycoprotéines de structure). Seules sont étudiées dans ce chapitre les maladies où l'altération majeure porte sur le collagène et/ou le tissu élastique. Les progrès récents de la biologie moléculaire ont permis l'identification d'anomalies géniques dans nombre de ces affections [2].

© Elsevier, Paris.

SYNDROME D'EHRLERS-DANLOS

Décrit dès 1682 par Job Van Meeckeren, le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) [1, 3] regroupe des maladies génétiques ayant en commun une hyperélasticité cutanée, une hyperlaxité articulaire et une fragilité tissulaire en rapport avec des altérations du collagène. Plus de dix types distincts ont été individualisés sur des critères cliniques ou biochimiques.

Les manifestations cliniques peuvent être protéiformes : évidentes ou plus discrètes, mises en évidence par un examen clinique minutieux, de diagnostic parfois difficile en l'absence d'anomalie biochimique décelable.

● Manifestations dermatologiques

Hyperélasticité cutanée

La peau se laisse étirer de façon excessive (fig 1) puis, relâchée, elle revient aussitôt en position normale, contrairement aux peaux atrophiques où le pli cutané augmenté se maintient longtemps.

Elle est parfois évidente, à l'origine de clowneries attractives. Ailleurs, elle demande à être recherchée avec soin, à la face antérieure des cuisses, à la face postérieure des bras ou sur les joues. L'aspect cutané est théoriquement normal, la peau douce et fine.

Fragilité cutanée

La fragilité dermique ou dermatorrhexie est responsable de déchirures au moindre traumatisme, de retard de cicatrisation, de cicatrices disgracieuses. Elle rend les sutures difficiles. Les cicatrices caractéristiques atrophiques, en « pelures d'oignon »



1 Hyperélasticité cutanée chez un malade ayant un syndrome d'Ehlers-Danlos de type I.

plissées, pigmentées ou leucodermiques (fig 2), prédominent dans les zones les plus exposées aux traumatismes : genoux, face antérieure de jambes, coudes, front... Parfois, les cicatrices sont saillantes, pseudomolluscoïdes, formant des bourrelets brunâtres dépressibles comparés à des grains de raisin vidés de leur contenu.

De nombreuses autres manifestations dermatologiques ont été décrites au cours du SED : atrophie cutanée généralisée, spécifique du type IV, papules xanthomatoïdes, nodules profonds de petite taille, calcifications profondes, ecchymoses et hématomes liés à la fragilité vasculaire.

● Manifestations rhumatologiques

■ L'hyperlaxité articulaire, parfois modérée, est objectivée par la possibilité de dorsiflexion passive du cinquième doigt à plus de 90° sur la main, d'apposition passive du pouce sur la face de flexion de l'avant-bras (fig 3), d'hyperextension des coudes



2 Cicatrices atrophiques en « pelures d'oignon », témoins de la fragilité cutanée chez un malade ayant un syndrome d'Ehlers-Danlos de type I.



3 Hyperlaxité articulaire du poignet chez un malade ayant un syndrome d'Ehlers-Danlos de type III.

ou des genoux au delà de 10°, de flexion du tronc avec les mains à plat sur le sol sans flexion des genoux.

L'hyperlaxité s'accompagne parfois d'une instabilité avec luxations multiples souvent spontanément réductibles, d'entorses récidivantes, d'épanchements articulaires, voire d'hémarthroses, de spondylolisthésis avec risque de compression médullaire. Certaines articulations (hanche et coude) s'enraidissent progressivement du fait du développement d'une arthrose secondaire.

■ Une ostéoporose a été décrite.

● **Fragilité vasculaire**

■ La **fragilité vasculaire cutanée** ou **muqueuse**, fréquente, est à l'origine d'hématomes après un traumatisme insignifiant ou d'épistaxis. Elle n'a pas de signification pronostique. Il en est de même des varices dues à une insuffisance pariétovalvulaire.

■ En revanche, la **fragilité vasculaire des gros vaisseaux** (aorte, artères viscérales, artères cérébrales, artères des membres), **essentiellement observée dans le type IV, conditionne le pronostic vital**. Elle est à l'origine de catastrophes artérielles multiples, responsables de mort subite, d'hématomes, d'hémorragies, d'anévrismes, de fistules artérioveineuses. Une **très grande prudence** est alors nécessaire quant aux indications d'éventuelles interventions chirurgicales ou d'investigations paracliniques comportant une ponction artérielle.

● **Manifestations oculaires**

■ L'**atteinte anxieuse** conduit à l'évernement facile de la paupière supérieure, à un strabisme avec épicanthus, à un ptosis.

■ L'**atteinte du globe oculaire**, plus grave, peut retentir sur la vision. Elle donne un amincissement des membranes, avec sclérotiques bleues, un kératocône, un relâchement du ligament suspenseur du cristallin responsable de subluxation, une dégénérescence de la lame vitrée de la choroïde avec stries angioïdes, des hémorragies ou des déchirures des enveloppes oculaires pouvant entraîner des décollements parcellaires de la rétine, une dégénérescence maculaire.

● **Manifestations digestives**

La fragilité et la distensibilité des parois du tube digestif peuvent être responsables de prolapsus rectal, de dilatations des différents segments du tube digestif (méga-œsophage, atonie gastrique, mégaduodénum avec ou sans malabsorption liée à une pullulation microbienne, mégacôlon...) et de diverticuloses (gastrique, colique, vésiculaire...).

Les hernies sont fréquentes, favorisées par l'hypotonie de la paroi musculaire abdominale.

Les ruptures digestives, en particulier les coliques, souvent itératives lors de simples efforts de défécation et les hémorragies graves sont surtout à craindre dans le type IV.

● **Autres manifestations viscérales**

Les études échocardiographiques systématiques ont mis en évidence la fréquence d'un prolapsus valvulaire mitral. D'autres anomalies sont possibles : prolapsus tricuspïdien, sténose des valves aortiques et pulmonaires, dilatation du sinus de Valsalva, de la

Tableau I. – Caractéristiques des principaux types de syndromes d'Ehlers-Danlos (SED).

Type	Dénomination	Anomalie biochimique	Mode de transmission
SED I	Grave	Inconnue	AD
SED II	Moyenne	Inconnue	AD
SED III	Hypermobile	Inconnue	AD
SED IV IV-A IV-B IV-C IV-D	Vasculaire Acrogérique Acrogérique Ecchymotique Autres	Anomalies variées du collagène III	Hétérogène AD AR AD
SED V	Lié à l'X	Déficit inconstant en lysyloxydase	Lié à l'X
SED VI VI-A VI-B	Oculoscotiotique	Déficit lysyl-hydroxylase Lysyl-hydroxylase normale ?	AR
SED VII VII-A VII-B VII-C	Arthrochalasie Multiple congénitale	Anomalie de la chaîne pro-α1 (I) du collagène Anomalie de la chaîne pro-α2 (I) du collagène Déficit de la N-protéinase du procollagène I ?	Hétérogène AD AD AR
SED VIII	Périodontique	Inconnue	AD
SED IX	Éliminé	Actuellement classé dans les maladies du transport du cuivre	Lié à l'X
SED X		Anomalie de la fibronectine	AR
SED XI	Éliminé	Actuellement classé dans les syndromes familiaux d'hypermobilité articulaire	

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif.

crosse de l'aorte ou des artères pulmonaires, communication interauriculaire, tétralogie de Fallot, troubles de la conduction auriculoventriculaire et intraventriculaire.

D'autres manifestations viscérales sont décrites, témoignant toutes de la déficience du tissu conjonctif dans les organes intéressés : pneumothorax spontané, pneumomédiastin, dilatation des bronches, diverticulose vésicale, chute des dents (type VIII), prolapsus génital...

● **Syndrome d'Ehlers-Danlos et grossesse**

Des complications maternelles graves du SED sont surtout à redouter dans les types I et IV, particulièrement dans la période du pré- ou du post-partum, avec de sévères hémorragies. Dans le SED de type IV, ce risque obstétrical est considérable, avec 10 à 25 % de mortalité par rupture intestinale, utérine ou vasculaire.

Ailleurs, les incidents sont moins dramatiques : accentuation de l'instabilité articulaire ou de varices des membres inférieurs, insuffisance cervicale pouvant conduire à un avortement ou à un accouchement prématuré, déchirures périnéales, élargissement de cicatrices d'épisiotomie, prolapsus utérins ou vésicaux...

Les complications fœtales comprennent essentiellement une rupture précoce des membranes si le fœtus est atteint et une prématurité, très fréquente dans le type I. Une présentation par le siège peut conduire à une luxation de hanche ou à une atteinte du plexus brachial.

● **Hétérogénéité du syndrome d'Ehlers-Danlos**

De nombreuses formes de SED ont été individualisées sur des bases cliniques, génétiques ou biochimiques. Actuellement, la nomenclature décidée en 1986 à Berlin est encore largement utilisée, identifiant neuf types différents^[2]. Les anciens types IX et XI ont été exclus de cette classification (tableau I). De nombreux chevauchements existent entre ces types, et la classification précise d'un malade est souvent très difficile, surtout en l'absence d'études biochimiques difficilement réalisables et coûteuses. **Les trois premiers types sont les plus fréquents, représentant 80 % des cas.**

Syndrome d'Ehlers-Danlos type I (grave)

L'hyperélasticité, la fragilité cutanée et l'hyperlaxité articulaire sont importantes, avec de nombreuses cicatrices atrophiques et des complications de l'hyperlaxité. Les atteintes viscérales sont fréquentes : squelettiques (pieds plats, scoliose...), cardiovasculaires, gastro-intestinales (multiples hernies) et oculaires. Les malades ont parfois un visage particulier avec épicanthus,

Un diagnostic prénatal par étude de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou des protéines n'est théoriquement possible que dans les types de SED avec anomalies biochimiques caractérisées mais n'est pas encore de pratique courante.



4 Atrophie cutanée laissant voir le réseau veineux sous-jacent chez une malade ayant un syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV.

hypertélorisme et grandes oreilles. Aucune anomalie biochimique n'a été mise en évidence. Un défaut de l'assemblage des fibres et des fibrilles de collagène a été évoqué sans être démontré. La transmission est autosomique dominante.

Syndrome d'Ehlers-Danlos type II (moyen)

L'hyperélasticité et la fragilité cutanée sont plus modérées. L'hyperlaxité est limitée aux mains et aux pieds. Les atteintes viscérales sont beaucoup plus rares. Il n'y a pas de risque de prématurité en cas de grossesse. Le défaut biochimique est inconnu et la transmission autosomique dominante.

Syndrome d'Ehlers-Danlos type III (hypermobile)

Les manifestations cutanées sont minimes, contrastant avec une hyperlaxité importante et généralisée sans déformation squelettique.

Le défaut biochimique est inconnu et la transmission autosomique dominante. Le diagnostic peut être difficile avec le SED de type VII, différent du type III du fait de la stature, d'une micrognathie et des anomalies biochimiques. Le syndrome d'hypermobilité articulaire familiale est également très proche du SED de type III ; il en diffère par l'absence d'atteinte cutanée.

Syndrome d'Ehlers-Danlos type IV (ecchymotique ou artériel de Sack et Barabas)

À la différence des autres types de SED, l'hyperélasticité cutanée et l'hyperlaxité articulaire sont absentes ou modérées. Le diagnostic est évoqué devant la **finesse de la peau, dont la transparence rend visible le réseau veineux sous-jacent** (fig 4). Il existe une tendance ecchymotique avec un retard à la cicatrisation des plaies. Dans la forme acrogérique, l'aspect du visage est particulier avec un nez fin et pincé, des lèvres minces, des joues creuses, des yeux proéminents. La peau des mains et des pieds est alors particulièrement amincie et flétrie, avec disparition du tissu adipeux sous-cutané.

Les **complications vasculaires et digestives dominent le pronostic** : décès précoce par rupture artérielle spontanée ou traumatique, perforation intestinale ou hémorragie digestive.

Le diagnostic est essentiellement clinique.

Le dosage du propeptide aminoterminal du procollagène de type III, indicateur de la synthèse du

L'histologie cutanée est évocatrice sans être spécifique :

- ✓ hypoplasie du collagène avec des fibres élastiques paraissant augmentées et horizontalisées ;
- ✓ dilatation du réticulum endoplasmique granuleux ;
- ✓ fibroblastes visibles en électronique ;
- ✓ anomalies de l'immunomarquage par les anticorps anticollagène de type III.

procollagène de type III, a une mauvaise sensibilité mais une grande spécificité lorsqu'il est effondré.

L'analyse moléculaire du gène du collagène de type III (COL3A1), localisé sur le bras long du chromosome 2, a permis de caractériser plus d'une vingtaine de mutations.

La transmission du SED de type IV est essentiellement autosomique dominante.

Syndrome d'Ehlers-Danlos type VI (oculoscoliotique)

Il s'agit d'une forme sévère, proche du type I, avec hyperélasticité cutanée, hyperlaxité articulaire sévère, possibilité de ruptures vasculaires artérielles. S'y associent une cyphoscoliose, souvent présente à la naissance et s'aggravant avec l'âge, une hypotonie musculaire et des signes oculaires (microcornée, myopie, fragilité oculaire conduisant à des décollements de rétine ou à des ruptures du globe oculaire pour des traumatismes mineurs).

Syndrome d'Ehlers-Danlos type VIII (péridontal)

Il s'agit d'une forme rare, de transmission autosomique dominante, caractérisée cliniquement par une chute des dents lors de la troisième décennie, avec résorption alvéolaire.

Traitement

Il n'y a malheureusement pas de traitement satisfaisant de ces affections, et aucun protocole de thérapie génique n'est actuellement envisagé. L'intervention médicale est limitée au traitement symptomatique, aux mesures prophylactiques et au conseil génétique.

La majorité des SED sont bénins, ne contre-indiquant pas les interventions chirurgicales. Dans les formes sévères, en particulier dans les types I et IV, celles-ci sont à discuter au cas par cas, en fonction de leur risque.

PSEUDOXANTHOMÉ ÉLASTIQUE OU ÉLASTORRHÉXIE SYSTÉMATISÉE [3, 12]

Manifestations dermatologiques

Elles sont caractéristiques par leur aspect et leur localisation mais ne révèlent qu'exceptionnellement l'affection.

Les grands plis de flexion sont préférentiellement atteints : faces latérales du cou, aisselles, plis du



5 Papules jaunâtres des aisselles chez une malade ayant un pseudoxanthome élastique.



6 Épaississement cutané homogène avec peau lâche, pâteuse, des aisselles chez une malade ayant un pseudoxanthome élastique.

coude, région inguinale, creux poplités, mais aussi la région périombilicale et les anciennes cicatrices.

Habituellement bilatérales et symétriques, les lésions se présentent soit sous la forme de papules jaunâtres, donnant à la peau un aspect quadrillé ou de « peau d'oie plumée » (fig 5), soit sous la forme d'épaississement cutané homogène avec une peau lâche, pâteuse, ayant perdu son élasticité (fig 6).

L'étendue des lésions cutanées, très variable d'un malade à l'autre, ne permet pas de présumer de l'extension des lésions viscérales. Certaines atteintes dermatologiques infracliniques ne sont mises en évidence que par l'examen anatomopathologique systématique d'un pli de flexion ou d'une ancienne cicatrice. Des localisations muqueuses micronodulaires ont été rapportées dans la bouche et les muqueuses vaginale, rectale et gastrique.

À la nuque ou dans les zones exposées, le diagnostic peut se rapprocher d'une élastose solaire d'aspect voisin, mais habituellement absente dans les aisselles.

Manifestations oculaires

Elles sont très fréquentes, présentes dans environ 90 % des cas.

Les **stries angioïdes**, secondaires à la déchirure de la membrane élastique de Bruch, sont souvent asymptomatiques, variables dans leur nombre, leur aspect, leur couleur. Ce sont des craquelures volontiers bilatérales, roses, rouges ou grises, parfois anastomotiques, situées derrière le réseau vasculaire, rayonnant à partir d'un anneau grisâtre entourant la papille. Si elles sont hautement évocatrices d'élastorrrhexie systématisée, elles ne lui sont pas spécifiques, pouvant être détectées au cours d'autres affections du tissu conjonctif, de la maladie de Paget, d'hémoglobinoopathies, d'anomalies du métabolisme phosphocalcique ou de purpuras thrombopéniques immunologiques...

Les **lésions choroïdoriétiennes**, généralement plus tardives mais plus graves fonctionnellement, sont à l'origine d'une pigmentation donnant à la région maculaire un aspect sombre et granité en « peinture pochée », d'hémorragies et d'exsudats puis de plaques cicatricielles blanchâtres parsemées ou bordées de pigment noir.

L'**évolution des lésions oculaires** est lente et progressive, avec des poussées parfois déclenchées par des hémorragies ou une grossesse, aboutissant à une dégradation de la vision.

● Manifestations vasculaires

Les artères de moyen ou de petit calibre sont **préférentiellement touchées, donnant des tableaux cliniques d'oblitération artérielle ou d'hémorragie**. Leur apparition chez un sujet jeune doit faire évoquer une pathologie du tissu conjonctif.

L'atteinte artérielle des membres prédomine sur les artères distales. Les manifestations fonctionnelles sont exceptionnelles du fait de l'évolution lente des lésions permettant le développement d'une circulation collatérale efficace. Les pouls distaux sont souvent diminués ou abolis, et des calcifications artérielles sont visibles sur les clichés sans préparation. L'artériographie, quand elle est pratiquée, révèle une artériopathie diffuse avec une diminution parfois étagée des calibres artériels pouvant conduire à l'oblitération complète.

L'**atteinte coronarienne**, souvent silencieuse, se manifeste parfois par des douleurs de type angineux, associées ou non à des anomalies électriques ou à des calcifications coronariennes. Les infarctus sont plus rares.

L'**atteinte cardiaque** est le plus souvent asymptomatique, avec fréquemment un prolapsus mitral. Des insuffisances et des rétrécissements aortiques ou mitraux et des fibroses endomyocardiques ont également été signalés.

Les **accidents cérébro-méningés ischémiques ou hémorragiques** sont une des causes de décès précoce. Là encore, des calcifications accompagnent volontiers l'atteinte artérielle, notamment au niveau du siphon carotidien.

L'**hypertension artérielle** est plus fréquente que dans la population générale. Elle est rarement liée à une atteinte artérielle rénale spécifique. Elle doit être dépistée et traitée précocement, car elle aggrave les autres atteintes vasculaires et majore le risque hémorragique cérébral ou digestif.

L'**atteinte des artères digestives** se traduit plus souvent par des hémorragies que par des lésions ischémiques. Les hémorragies prennent l'aspect de melaena, ou surtout d'**hématémèses parfois abondantes ou récidivantes**, apparaissant volontiers avant 30 ans. Les explorations endoscopiques ou l'intervention révèlent des hémorragies diffuses de la muqueuse, éventuellement un granité jaunâtre, exceptionnellement une ulcération. La biopsie gastrique met inconstamment en évidence des altérations du tissu élastique vasculaire avec constitution de microanévrismes et de calcifications.

● Autres manifestations

Les autres manifestations viscérales sont rares, habituellement en rapport avec une atteinte artérielle responsable notamment de métrorragies ou d'hématuries.

Le tissu élastique pulmonaire est généralement respecté.

Le pseudoxanthome élastique (PXE) retentit peu sur le déroulement des grossesses : discrète augmentation du risque de fausses couches dans le premier trimestre et d'une souffrance fœtale en fin de grossesse. La grossesse favorise les hémorragies digestives.

● Anatomopathologie

L'aspect anatomopathologique est évocateur du fait d'un nombre important de fibres élastiques pathologiques situées dans le derme moyen et profond. Ces fibres sont épaissies, granuleuses, fragmentées, « enchevêtrées en fil de fer barbelé ». Le réseau élastique du derme superficiel est respecté. Des dépôts calciques, parfois importants, sont mis en évidence par la réaction de von Kossa, ou par l'étude ultrastructurale^[3, 4]. En microscopie électronique, les fibres élastiques apparaissent fragmentées, granuleuses, lacunaires, riches en inclusions denses aux électrons.

Au niveau des artères, des altérations voisines sont observées dans la média, associées à un épaississement de l'intima, une rupture de la limitante élastique interne et une sclérose de l'adventice. Ces altérations sont beaucoup moins spécifiques que celles des lésions cutanées.

● Génétique

L'existence de phénotypes partiels de PXE, avec uniquement des lésions ophtalmologiques infracniques et/ou des anomalies histologiques cutanées, explique la difficulté des études génétiques^[6] et l'incertitude quant à la prévalence exacte du PXE, estimée, suivant les auteurs, de 1/40 000 à 1/1 000 000^[12]. Il s'agit en tout état de cause d'une **affection hétérogène de transmission plus souvent autosomique récessive qu'autosomique dominante**.

● Traitement

Il est symptomatique. Un geste de chirurgie réparatrice peut être proposé en cas de gêne esthétique. Une photocoagulation au laser est indiquée sur les néovaisseaux choroïdiens responsables de la dégénérescence maculaire. **Des mesures préventives sont indispensables, en particulier l'évitement de l'irradiation solaire et le contrôle de tous les facteurs de risque vasculaire.**

MALADIE DE MARFAN [3, 8]

La maladie de Marfan est la **dystrophie héréditaire du tissu conjonctif la plus fréquente**. Il s'agit habituellement d'une affection autosomique dominante, apparaissant comme sporadique dans 15 à 25 % des cas.

● Manifestations ostéoarticulaires

Un morphotype particulier permet d'évoquer le diagnostic dès la naissance ou au cours de la première enfance. Les malades sont grands, longilignes, avec un allongement excessif des membres (dolichosténomélie) prédominant à leur extrémité. Les mains et les pieds allongés sont de plus décharnés, déformés en « pattes d'araignée » (arachnodactylie). Radiologiquement, les os des membres sont anormalement longs, les diaphyses et les épiphyses grêles. Les vertèbres sacrées peuvent être érodées par une ectasie durale. Le thorax est presque constamment déformé en carène, en entonnoir, en « bréchet de pigeon ». D'autres manifestations sont fréquentes : scoliose, diminution de la cyphose dorsale, voûte palatine ogivale, hyperlaxité ligamentaire...

Trois signes évoquant le diagnostic

- ✓ **L'envergure totale, bras et mains écartés à l'horizontale, dépasse la taille de 15 à 20 cm.**
- ✓ **Le troisième doigt a une longueur supérieure à une fois et demie celle de son métacarpien.**
- ✓ **Du fait de sa longueur et de l'hyperlaxité articulaire, le pouce plié dépasse nettement du poing fermé.**

● Manifestations cardiovasculaires

Présentes dans 95 % des cas, elles sont à rechercher systématiquement du fait de leur gravité (**90 % des décès**). **L'insuffisance aortique, la dissection et la rupture aortique sont les principales causes de décès précoces.**

Une dilatation de l'aorte ascendante, localisée ou diffuse, serait présente dans 80 % des cas, habituellement sous-estimée par la radiographie thoracique de face car se projetant sur la silhouette cardiaque. Elle est évaluée et surveillée par une échographie annuelle. Le risque d'insuffisance aortique, de dissection ou de rupture aortique, augmente avec la diffusion et le degré de la dilatation aortique. La pratique d'un scanner et/ou d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'aorte thoracique, tous les 2 ans, est également indispensable à la recherche d'un autre siège de dilatation aortique moins fréquent.

Un prolapsus affectant les deux feuillets mitraux est présent chez 60 à 80 % des malades, avec épaississement de type myxoïde et risque d'évolution vers une insuffisance mitrale. L'association à un prolapsus tricuspïdien est fréquente.

Plus rare est la survenue de dilatations anévrismales ou de dissections sur le réseau artériel pulmonaire ou les autres artères de gros ou moyen calibre.

● Manifestations oculaires

Les signes ophtalmologiques, présents dans 60 à 90 % des cas, sont parfois révélateurs. La

subluxation du cristallin, liée à l'insuffisance du ligament suspenseur, habituellement bilatérale et symétrique, est initialement asymptomatique, puis s'associe à une diminution de l'acuité visuelle. Elle doit être systématiquement recherchée par un examen à la lampe à fente. Elle peut se compliquer de glaucome aigu ou chronique, de décollement rétinien et de cécité. Une myopie, un allongement du globe oculaire, une cataracte, une coloration bleutée des sclérotiques ou un kératocône peuvent également être observés.

● **Manifestations du système nerveux central**

Les anomalies ostéoneuroméningées lombosacrées font à présent partie des critères diagnostiques considérés comme les plus spécifiques. Elles doivent être recherchées systématiquement par scanner et/ou IRM^[11]. Une **ectasie durale** serait présente chez deux tiers des malades, correspondant à une expansion du sac dural résultant de la pression du liquide céphalorachidien sur une séreuse anormalement élastique. La localisation en est essentiellement sacrée, du fait d'une forte pression sous-arachnoïdienne à ce niveau. L'évolution peut se faire vers une érosion vertébrale lombosacrée, un kyste arachnoïdien, plus rarement vers un méningocèle pelvien antérieur. Ces lésions, le plus souvent asymptomatiques, peuvent se manifester par une compression des organes de voisinage, voire une méningite, après rupture spontanée ou fistulisation dans le rectum.

● **Manifestations cutanées**

Des vergetures sans cause évidente sont parfois présentes dans des localisations atypiques (pectorales, deltoïdiennes ou sur les cuisses). Des hernies inguinales ou sur des cicatrices sont signalées.

● **Autres manifestations**

Les pneumothorax spontanés et les lésions emphysémateuses apicales résultent de la fragilité du tissu conjonctif pleural et intervalvéolaire. Une diverticulose digestive est parfois notée.

● **Anatomopathologie**

Au niveau des artères, la média est préférentiellement touchée avec des fibres élastiques disloquées, hyperplasiées et une perte de cohésion des fibres musculaires lisses. Des zones lacunaires pseudokystiques sont remplies d'une substance prenant les colorations des protéoglycanes (bleu alcian, bleu de toluidine). L'examen histologique des valvules cardiaques révèle également cette dégénérescence fibromyxoïde non spécifique.

Dans la peau, le réseau élastique papillaire est raréfié alors que les fibres élastiques du derme moyen et profond sont nombreuses et irrégulières.

● **Diagnostic**

Évident dans les cas typiques, le diagnostic est plus difficile dans les formes paucisymptomatiques, notamment en l'absence d'antécédent familial. Une

Tableau II. – Critères diagnostiques du syndrome de Marfan^[2].

Anomalies squelettiques
Érosions des vertèbres sacrées par une ectasie durale
Déformation du thorax en carène (pectus carinatum)
Dolichosténomélie
Arachnodactylie
Scoliose
Diminution de la cyphose dorsale
Déformation du thorax excavé (pectus excavatum)
Grande taille
Hyperlaxité ligamentaire
Anomalies oculaires
Subluxation du cristallin
Globe oculaire allongé
Décollement de la rétine
Myopie
Anomalies cardiovasculaires
Dilatation de l'aorte initiale
Dissection aortique
Insuffisance aortique
Prolapsus tricuspide
Insuffisance mitrale
Dilatation de l'anneau mitral
Endocardite
Prolapsus valvulaire mitral
Arythmies
Anomalies pulmonaires
Pneumothorax spontané
Bulles d'emphysème apical
Anomalies cutanées
Vergetures (sans autre cause évidente)
Hernie sur cicatrice
Hernie inguinale
Anomalies du système nerveux central
Méningocèle pelvien antérieur
Ectasie durale
Troubles neuropsychiques (troubles de l'apprentissage, hyperactivité, troubles de l'attention)

Les manifestations sont classées suivant leur spécificité. Celles qui figurent en gras, considérées comme les plus spécifiques, constituent les critères majeurs.

réunion internationale d'experts a établi, en 1986, une liste de critères diagnostiques avec individualisation de critères majeurs (tableau II).

En l'absence de maladie de Marfan typique chez un parent proche, le diagnostic ne peut être retenu que s'il existe une atteinte squelettique, une atteinte cardiovasculaire et une atteinte d'un autre appareil, avec au moins un critère majeur. S'il existe une maladie de Marfan chez un parent proche, le diagnostic ne requiert que la présence d'une atteinte squelettique et d'une atteinte d'un autre appareil^[2].

● **Physiopathologie**

Une liaison génétique a été clairement établie entre plusieurs familles de maladie de Marfan et un des gènes des fibrillines (famille de glycoprotéines associées à l'élastine) situé sur le chromosome 15^[7]. Dans ce gène (FBN1), plusieurs mutations ont été caractérisées. Toutefois, les mutations de FBN1 ne sont pas constamment retrouvées au cours de la maladie de Marfan. Par ailleurs, elles peuvent être également observées au cours de syndromes apparentés de pronostic différent (anévrisme aortique familial ou ectopia lentis). La traduction biochimique de ces mutations est variable avec des modifications de la synthèse, de la sécrétion, de l'incorporation de la fibrilline dans le milieu extracellulaire ou avec fibrilline apparemment normale^[7]. Les progrès considérables de la génétique moléculaire devraient permettre, dans les prochaines années, d'affiner la corrélation entre phénotype, génotype et anomalies biochimiques, de dépister les sujets asymptomatiques, et de proposer un conseil génétique.

● **Traitement**

L'utilité d'un traitement bêtabloquant dans la prévention des complications aortiques, principale cause de décès, est démontrée, depuis la publication récente d'une étude randomisée comprenant 70 malades présentant une maladie de Marfan, avec une dilatation minime à modérée de l'aorte ascendante^[10]. La progression du diamètre mesuré/diamètre théorique et le nombre d'événements cliniques (décès, insuffisance cardiaque ou aortique, dissection aortique ou chirurgie cardiovasculaire) étaient moins importants dans le groupe traité. Le mode d'action des bêtabloquants semble plus complexe que la seule réduction de la pression artérielle. Aussi, cette étude incite à débiter très précocement l'administration d'un traitement bêtabloquant au long cours. Une surveillance est indispensable, par échographie, scanner et/ou IRM. Étant donnée la corrélation entre le risque d'insuffisance aortique ou de dissection aortique et la taille de la racine de l'aorte, **un geste chirurgical préventif est actuellement proposé chez les malades dont le diamètre initial aortique dépasse 60 mm, voire 55 mm.** Ce geste associe un remplacement valvulaire aortique et un remplacement prothétique de l'aorte ascendante. La chirurgie de l'insuffisance mitrale fait actuellement plus volontiers appel à une réparation par plastie plutôt qu'au remplacement prothétique.

Le danger maternel de la grossesse dépend surtout de l'importance des manifestations cardiovasculaires avant le début de celle-ci^[5]. Si la dilatation aortique ne dépasse pas 40 mm et l'atteinte cardiaque est minime, le risque est limité, mais jamais nul. Ailleurs, il existe un risque de dissection justifiant une surveillance étroite par échographie transœsophagienne, un traitement chirurgical en début de grossesse si l'anneau aortique dépasse 55 mm, l'utilisation prophylactique de bêtabloquants (métoprolol, aténolol) avec anticipation de leurs effets secondaires sur l'enfant (retard de croissance, bradycardie, hypoglycémie,

hyperbilirubinémie...), et la pratique systématique d’une césarienne avant le début du travail [5].

En tout état de cause, il est nécessaire d’interdire toute activité sportive et de pratiquer une prophylaxie de l’endocardite bactérienne en cas d’insuffisance valvulaire.

CUTIS LAXA

Le cutis laxa généralisé est une affection exceptionnelle, le plus souvent congénitale, parfois acquise, caractérisée par un aspect dermatologique particulier, et la possibilité de nombreuses lésions viscérales. Il en existe de nombreuses formes [9] dont la classification est résumée dans le tableau III.

● Manifestations dermatologiques

La peau, trop grande pour le revêtement cutané, forme de nombreux plis flasques, mobiles sur les plans profonds, donnant un aspect de sénilité précoce. Ces plis sont particulièrement nets sur le visage, le cou, les épaules, le tronc, la racine des membres. L’épaisseur cutanée est normale, la peau reste douce au palper mais a perdu complètement son élasticité, avec un pli cutané anormalement grand et persistant très longtemps. Ces modifications cutanées très disgracieuses sont mal tolérées par les malades qui paraissent prématurément vieillies.

● Manifestations pulmonaires

L’atteinte pulmonaire est la plus fréquente, surtout à type d’emphysème panlobulaire précoce et évolutif, avec risque de retentissement cardiaque et de décès précoce. Plus rarement, sont observés des pneumothorax, une trachéobronchomégalie, des bronchectasies, une fibrose interstitielle ou des infections bronchiques chroniques.

Tableau III. – Classification des cutis laxa.

Cutis laxa héréditaires
Cutis laxa autosomique dominant
Cutis laxa autosomique récessif type I
Cutis laxa autosomique récessif type II :
- hyperlaxité articulaire
- retard du développement
Geroderma osteodysplastica :
- hyperlaxité articulaire
- os wormiens
- ostéoporose
Syndrome de de Barys :
- retard mental
- opacités cornéennes
Syndrome de la corne occipitale lié à l’X :
- anciennement syndrome d’Ehlers-Danlos type IX
Blepharochalasis
Cutis laxa acquis
Élastolyse primaire généralisée
Élastolyse généralisée après éruption cutanée
Élastolyse généralisée avec amylose
Pseudocutis laxa accompagnant des maladies héréditaires du tissu conjonctif
Syndrome d’Ehlers-Danlos
Pseudoxanthome élastique

Le dosage sanguin d’alpha-1-antitrypsine est normal ou élevé.

● Manifestations cardiovasculaires

Elles sont soit secondaires à l’atteinte pulmonaire, aboutissant à un cœur pulmonaire chronique, soit liées à une atteinte du tissu élastique artériel, localisée principalement sur l’aorte et l’artère pulmonaire. Sont surtout observées : des sténoses artérielles pulmonaires ou des ectasies aortiques pouvant éventuellement se rompre. Des communications interventriculaires ont été également rapportées.

● Manifestations digestives

Elles ne mettent généralement pas en jeu le pronostic vital et témoignent de la diffusion de l’atteinte du tissu élastique. Elles sont responsables essentiellement de diverticuloses sur tout le tube digestif, le plus souvent asymptomatiques en dehors d’hémorragies, mais aussi de hernies diaphragmatiques, d’ulcères gastriques, de sténoses du pylore, de prolapsus rectaux, d’anomalies de positionnement colique. Le tube digestif est parfois engagé dans des hernies pariétales.

● Autres manifestations

Des diverticules vésicaux, une hydronéphrose par sténose de la jonction vésico-urétérale, des prolapsus génitaux, une hyperlaxité articulaire, une luxation congénitale de hanche, une rupture du tendon rotulien, un palais ogival, un ectropion bilatéral, peuvent être occasionnellement associés aux autres manifestations cliniques du cutis laxa.

Les dépressions, fréquentes, sont liées à un aspect physique difficile à assumer psychologiquement.

● Anatomopathologie

Quel que soit l’organe prélevé, il existe une diminution des fibres élastiques. Dans la peau, le réseau élastique, absent du derme superficiel, persiste sous la forme de quelques amas de fibres épaisses et granuleuses dans le derme profond. Les études ultrastructurales confirment la raréfaction du tissu élastique avec des anomalies variées de l’élastine et/ou des microfibrilles. Le collagène est normal ou altéré avec une irrégularité du diamètre de ses fibres.

● Génétique-physiopathologie

Les cutis laxa héréditaires sont transmis sur un mode autosomique dominant, autosomique récessif ou récessif lié à l’X (tableau III). Les lésions viscérales sont plus fréquentes et graves dans les formes autosomiques récessives. Le blépharochalasis est une forme localisée d’apparition tardive, à partir de l’adolescence, caractérisée par une ptose des paupières supérieures, avec raréfaction des fibres élastiques. L’association de cette ptose à un dédoublement de la lèvre supérieure définit le syndrome d’Ascher.

Les cutis laxa acquis peuvent être soit primitifs, soit secondaires. Les formes secondaires apparaissent à la suite d’une dermatose, le plus souvent aiguë (érythémateuse, urticarienne,

vésiculeuse, bulleuse, nodulaire...), ou sont en rapport avec une amylose éventuellement associée à un myélome, avec infiltration cutanée par la substance amyloïde.

Plusieurs hypothèses ont été émises quant à la physiopathologie de ces maladies, aucune n’ayant reçu de confirmation : défaut de synthèse de l’élastine, anomalies enzymatiques avec augmentation de l’activité élastasique tissulaire ou hypothèse immunologique, notamment pour les formes secondaires.

● Traitement

Il n’y a pas de traitement médical des cutis laxa en dehors des traitements symptomatiques. La chirurgie plastique est souvent pratiquée du fait de la bonne cicatrisation, de l’absence de fragilité cutanée ou d’anomalie de l’hémostase. Les résultats, souvent satisfaisants au début, ne sont pas très durables, d’où la nécessité d’interventions correctrices itératives.

OSTÉOGENÈSE IMPARFAITE

C’est une ostéopathie génétiquement déterminée, en rapport avec des anomalies du collagène de type I de l’os. Ces anomalies sont très diverses d’une famille à l’autre, sans relation évidente avec l’aspect phénotypique [11].

● Manifestations osseuses

L’ostéoporose domine la symptomatologie clinique, avec une fragilité osseuse exposant à des fractures quasispontanées. Radiologiquement, il existe une hypertransparence diffuse du squelette, avec corticales minces et parfois gracilité des os. Les vertèbres sont volontiers aplaties ou biconcaves. Suivant le type d’ostéogenèse imparfaite, les fractures sont plus ou moins précoces, pouvant exister dès la naissance, survenir lors de la marche ou plus tardivement. Elles se consolident habituellement de manière satisfaisante, avec parfois un cal très volumineux. Les déformations osseuses sont surtout observées dans les formes sévères en rapport avec des fractures multiples et une malléabilité excessive des os : incurvation externe des fémurs, incurvation antérieure des tibias (en lame de sabre), tronc court par platyspondylie, saillie sternale, scoliose...

Un défaut d’activité ostéogène du périoste peut être à l’origine d’os minces et graciles, avec notamment un aspect filiforme du péroné. Le défaut de croissance en longueur explique la petite taille des sujets avec de nombreuses lignes transversales des os. Dans la forme précoce, l’ossification de la voûte crânienne peut être défectueuse, avec un aspect en mosaïque des os wormiens. Le bilan phosphocalcique est habituellement normal. Les phosphatases alcalines peuvent être élevées.

● Autres manifestations cliniques

La teinte bleu ardoisé des sclérotiques, caractéristique, est liée à la minceur de la sclère sur une choroïde noire (fig 7).



7 Sclérotiques bleues chez un malade ayant une ostéogénèse imparfaite de type I.

Dans un tiers des cas il existe une **surdité**, s'installant généralement entre 20 et 30 ans, en rapport avec des lésions de l'oreille moyenne proches de l'otospongiose, pouvant être améliorée chirurgicalement.

D'autres manifestations témoignent de la diffusion de l'atteinte collagénique : **hyperlaxité** et **fragilité ligamentaire**, **fragilité des dents** par anomalies de la dentine, **peau fine** avec ecchymoses fréquentes, hernies...

● Hétérogénéité de l'ostéogénèse imparfaite

L'ostéogénèse imparfaite est hétérogène, avec quatre formes principales.

Le **type I**, le plus classique, correspond à la **maladie de Lobstein**, de transmission autosomique dominante. Les sujets atteints ont une taille normale ou subnormale, avec peu ou pas de déformation des os. La fragilité osseuse est tardive, ne se manifestant qu'après le début de la marche. Les sclérotiques sont bleues. Il existe volontiers une surdité et une hypermobilité articulaire modérée. Un sous-groupe est caractérisé par une dentinogénèse imparfaite.

Le **type II**, léthal, est de transmission autosomique dominante, ou plus rarement récessive. La majorité des enfants atteints sont mort-nés ou meurent dans les semaines qui suivent la naissance. Ils ont de multiples fractures et déformations, avec absence presque complète d'ossification de la voûte crânienne et sclérotiques bleues.

Le **type III**, progressif et déformant, est également de transmission autosomique dominante, ou plus rarement récessive. La mortalité infantile est élevée, avec de multiples fractures souvent présentes dès la naissance, des déformations osseuses progressives,

une cyphoscoliose et une taille petite à l'âge adulte chez les survivants. Les sclérotiques sont blanches, la surdité rare, la dentinogénèse imparfaite commune.

Le **type IV**, de transmission autosomique dominante, ressemble au type I, avec des sclérotiques blanches et la possibilité de déformations très progressives, avec taille plus ou moins petite.

- ✓ Diminution de la production de collagène de type I dans le type I.
- ✓ Mutations ponctuelles des deux chaînes de collagène dans les autres types.

● Traitement

Il n'y a pas de traitement curatif de l'ostéogénèse imparfaite. L'efficacité des traitements classiques de l'ostéoporose n'est pas démontrée (œstrogènes, androgènes, anabolisants de synthèse, fluorure de sodium...). Un traitement chirurgical des fractures est parfois nécessaire, avec nécessité de réduire le temps d'immobilisation au minimum indispensable. Tous les traitements favorisant l'ostéoporose, telle l'héparinothérapie, sont à éviter au long cours.

Camille Francès : Professeur des Universités,
service de médecine interne 2, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Francès. Maladies héréditaires du collagène et du tissu élastique.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0430, 1998, 7 p

RÉFÉRENCES

[1] Beighton P. The Ehlers-Danlos syndromes (5th ed). In : McKusick VA ed. Heritable disorders of connective tissue (5th ed). Saint Louis : Mosby-Year Book, 1993 : 189-251

[2] Beighton P, Paepe (de) A, Danks D et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988 ; 29 : 581-594

[3] Beylot C, Bioulac-Sage P, Doutre MS, Vendeaud-Busquet M. Les dysplasies héréditaires du tissu conjonctif. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Dermatologie, 12-660-A-10, 4-1988 : 1-21

[4] Christiano AM, Lebowitz MG, Boyd CD, Uitto J. Workshop on pseudoxanthoma elasticum: molecular biology and pathology of the elastic fibers. Jefferson Medical College, Philadelphia, Pennsylvania, June 10, 1992. *J Invest Dermatol* 1992 ; 99 : 660-663

[5] Elkayam U, Ostrzega E, Shotan A, Mehra A. Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome. *Ann Intern Med* 1995 ; 123 : 117-122

[6] Lebowitz MG, Halperin J, Phelps RG. Occult pseudoxanthoma elasticum in patients with premature cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1237-1239

[7] Milewicz DM, Pyeritz RE, Crawford ES, Byers PH. Marfan syndrome : defective synthesis, secretion and extracellular matrix formation of fibrillin by cultured dermal fibroblasts. *J Clin Invest* 1992 ; 89 : 79-86

[8] Pyeritz RE, Francke U. The second international symposium on the Marfan Syndrome. *Am J Med Genet* 1993 ; 47 : 127-135

[9] Pope FM. Cutis laxa (5th ed). In : McKusick VA ed. Heritable disorders of connective tissue (5th ed). Saint Louis : Mosby-Year Book, 1993 : 253-279

[10] Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1335-1341

[11] Tsipouras P. Osteogenesis imperfecta (5th ed). In : McKusick VA ed. Heritable disorders of connective tissue (5th ed). Saint Louis : Mosby-Year Book, 1993 : 281-314

[12] Viljoen D. Pseudoxanthoma elasticum (5th ed). In : McKusick VA ed. Heritable disorders of connective tissue (5th ed). Saint Louis : Mosby-Year Book, 1993 : 335-336

MYOSITES

P CHERIN

Les polymyosites et dermatomyosites sont des affections dysimmunitaires caractérisées par une atteinte inflammatoire des muscles squelettiques. Malgré les progrès réalisés dans la compréhension de ces maladies et les récents développements thérapeutiques, ces myosites constituent des affections redoutables, nécessitant une prise en charge par des équipes spécialisées.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Les myosites (ou myopathies inflammatoires) primitives sont des affections d'un grand polymorphisme clinique et évolutif, caractérisées par une atteinte inflammatoire des muscles striés. Elles regroupent principalement les polymyosites (PM), les dermatomyosites (DM) et les myosites à inclusions sporadiques. Des désordres immunitaires sont à l'origine de ces affections. Leurs étiologies demeurent encore inconnues, associant facteurs environnementaux et génétiques. Des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années dans la compréhension de ces maladies.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les PM et les DM touchent préférentiellement la femme, avec un sex-ratio de 2 pour 1. Elles peuvent survenir à n'importe quel âge avec cependant deux discrets pics de fréquence : l'enfant entre 5 et 14 ans où l'on observe principalement des DM ; et l'adulte dans la 5^e et 6^e décennie chez qui la PM prédomine. Ce sont des collagénoses rares dont l'incidence annuelle est estimée entre 5 et 10 cas par million d'habitants et la prévalence de 6 à 7 cas pour 100 000 personnes.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

● Polymyosite

Syndrome musculaire

Le déficit moteur touche la musculature striée de façon bilatérale et symétrique. Il s'agit d'un déficit de type myogène, prédominant sur les muscles proximaux, notamment les ceintures scapulaires et

surtout pelviennes. Le caractère bilatéral, symétrique et non sélectif de ce déficit moteur permet de le distinguer du déficit musculaire des myopathies. L'intensité de la faiblesse musculaire est variable d'un sujet à un autre, allant d'une simple gêne fonctionnelle à une véritable paralysie diffuse. Son mode d'installation est variable : aigu voire brutal, notamment dans les formes sévères, ou plus insidieux et progressif, principalement dans les PM de l'adulte.

L'atteinte des muscles périrachidiens concerne essentiellement les muscles de la nuque, aggravant le pronostic fonctionnel. Le déficit des muscles abdominaux, du diaphragme et des muscles intercostaux participe aux manifestations respiratoires.

L'atteinte de la musculature striée du pharynx et de la partie supérieure de l'œsophage, observée chez 25 à 30 % des sujets, se traduit par une dysphagie et des troubles de la déglutition qui conditionnent le pronostic vital. La musculature oculaire n'est jamais intéressée.

Les myalgies spontanées ou provoquées, notées dans 25 à 70 % des myosites, peuvent être au premier plan, notamment dans les formes aiguës. L'aspect des muscles touchés est généralement normal à l'examen clinique. Dans les formes évolutives et prolongées, peut apparaître une amyotrophie souvent associée à des rétractions musculotendineuses.

Manifestations articulaires

Les manifestations articulaires sont notées chez 15 à 30 % des patients atteints de myosite pure. Il s'agit essentiellement d'arthralgies inflammatoires intéressant principalement les poignets, genoux, épaules, interphalangiennes proximales (IPP) et métacarpophalangiennes (MCP). Elles réalisent en règle une atteinte oligoarticulaire. Les arthrites sont exceptionnelles et évoluent favorablement en quelques semaines. Il n'y a habituellement ni déformation, ni destruction ostéoarticulaire en dehors du syndrome des antisynthétases.

Atteinte cardiaque

Sa fréquence est diversement appréciée ; de 30 à 70 % selon les critères retenus. Cependant, une symptomatologie clinique cardiaque ne s'observe que chez 10 à 15 % des myosites, pouvant être responsables de mort subite. Plusieurs types de manifestations cardiaques ont été rapportées : anomalies purement électriques, les plus fréquentes (bloc de branche, bloc auriculoventriculaire (BAV)...), troubles du rythme (extrasystoles, fibrillation auriculaire, tachycardies supraventriculaires et ventriculaires), vascularite coronaire ou des vaisseaux intramyocardiques, myocardite inflammatoire, insuffisance cardiaque congestive... Le caractère volontiers silencieux de l'atteinte cardiaque justifie des explorations systématiques : ECG, holter et échocardiogramme systématiques, puis en fonction de la symptomatologie, pouvant aller jusqu'à la biopsie endomyocardique.

Atteintes pulmonaires

Des manifestations pulmonaires surviennent dans 5 à 45 % des myosites et correspondent à différents mécanismes.

■ Une pneumopathie de déglutition est notée dans 10 à 20 % des séries, représentant à l'heure actuelle l'une des principales causes de mortalité des myosites. Elle est liée à une atteinte de la musculature pharyngo-œsophagienne et doit être prévenue systématiquement dès l'apparition des premiers troubles de la déglutition.

■ L'insuffisance ventilatoire par faiblesse des muscles respiratoires (diaphragme, muscles intercostaux, muscles respiratoires accessoires) est notée dans 4 à 8 % des cas.

■ La pneumopathie interstitielle s'observe chez 10 à 15 % des patients. Elle est inaugurale dans 50 % des cas. Le tableau peut être particulièrement brutal et symptomatique. En règle, la présentation est moins parlante, voire totalement infraclinique. Cette pneumopathie interstitielle s'observe dans 50 à 65 % des syndromes des antisynthétases. Sa survenue aggrave considérablement le pronostic.

■ D'autres manifestations pulmonaires ont été rapportées : bronchiolite oblitérante, hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)... ; et les complications liées aux thérapeutiques, notamment infections (éventuellement opportunistes) favorisées par l'immunodépression et toxicité pulmonaire des immunosuppresseurs.

Autres atteintes

Les signes généraux sont très variables d'un sujet à l'autre, en fréquence et en intensité. On peut observer une fièvre élevée dans les formes aiguës très rapidement évolutives. L'amaigrissement peut être difficilement chiffrable lorsqu'il est masqué par l'œdème.

Les atteintes digestives se résument le plus souvent à une dysphagie et aux troubles de la motilité œsophagienne (anomalies péristaltiques du bas œsophage).

L'atteinte rénale au cours des myosites est en règle purement biologique avec hématurie microscopique, leucocyturie ou protéinurie, de fréquence estimée entre 5 et 70 % selon les auteurs. La survenue d'une glomérulopathie est exceptionnelle, notée dans moins de 1 à 5 % des cas.

● **Dermatomyosite**

Outre les manifestations cliniques décrites dans la PM et retrouvées avec une égale fréquence dans les DM, on observe constamment des manifestations cutanées caractéristiques, qui permettent de distinguer cliniquement les deux myosites.

Syndrome cutané

La survenue de manifestations cutanées caractérise la DM. Elles peuvent précéder parfois d'assez longtemps les manifestations musculaires. Il s'agit essentiellement d'un érythroœdème, c'est-à-dire de l'association d'un érythème et d'un œdème. L'érythème, rose ou violacé, est photosensible chez l'adulte et prédomine sur les parties découvertes (visage, face antérieure du cou, épaules, face d'extension des membres). L'érythème orbitaire en lunettes, responsable d'une coloration lilacée prédominant sur les paupières supérieures est évocateur. Les papules de Gottron sont présentes dans 30 % des cas, sous forme de plaques érythémateuses ou violacées, légèrement surélevées de la face dorsale des articulations interphalangiennes et métacarpophalangiennes, plus rarement aux coudes et genoux. Ces papules de Gottron peuvent persister après une poussée évolutive de la maladie. Enfin, l'érythème périunguéal, douloureux à la pression (signe de la manucure) est très évocateur de DM. L'œdème cutané, parfois prédominant, peut masquer l'amyotrophie.

Un syndrome de Raynaud, en règle modéré, est présent dans 10 à 15 % des PM et des DM et peut parfois précéder la maladie de plusieurs années. Il peut s'accompagner d'un aspect sclérodermiforme des doigts au cours des DM associées à une sclérodermie (scléro-DM).

Calcinose sous-cutanée

La calcinose universelle est une complication redoutable qui s'observe quasi exclusivement chez l'enfant, où elle serait notée dans 30 à 50 % des cas.

Il s'agit de calcifications sous-cutanées, retrouvées au sein des muscles, ou au voisinage des articulations. Il s'agit de dépôts granuleux de calcium, sous forme de cristaux d'apatite ou d'hydroxyapatite, entourés d'une réaction inflammatoire. Cette calcinose respecte les viscères et est indépendante du squelette, ce qui permet de la distinguer des myosites, ossifiantes et des calcifications métastatiques. Initialement asymptomatique, elle est uniquement visible sur les radiographies, donnant une image « en os de seiche ». Cette calcinose peut devenir rapidement invalidante, réalisant un blindage sous-cutané pierreux des membres. Ces nodules peuvent s'ulcérer ou se fistuliser à la peau.

Vascularites

Une vascularite peut s'observer, principalement dans les formes infantiles, pouvant aboutir à des ulcérations et nécroses cutanées. L'atteinte digestive par endartérite oblitérante est fréquente, à l'origine d'ulcérations intestinales pouvant se compliquer d'hémorragies et de perforations.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Les signes biologiques sont inconstants. La VS est augmentée chez 50 à 60 % des patients, généralement de façon modérée.

L'élévation des **enzymes musculaires**, notée dans 75 à 85 % des PM/DM [aldolase, LDH, transaminases et surtout créatine kinase (CK ou CPK)], témoignent de la nécrose musculaire. Certains dosages, telles la créatine urinaire, la lactacidémie et les transaminases, ne semblent pas spécifiques. La myoglobine semble représenter un index sensible et précoce de nécrose musculaire. L'isolement des iso-enzymes MM ou MB des CPK ne permet pas de différencier une éventuelle atteinte myocardique (les fibres musculaires en cours de régénération sécrètent l'iso-enzyme MB).

Les facteurs rhumatoïdes sont positifs dans 20 % des PM/DM. Les **facteurs antinucléaires** et **anticytoplasmiques** sont présents dans 30 à 50 % des cas : anticorps dirigés contre les protéines musculaires (anticorps antimyosine et anticorps antimyoglobine) non spécifiques, et anticorps rencontrés dans de nombreuses affections auto-immunes (anticorps anti-RNP, anti-PM-Scl, anti-SSA et anti-SSB, anti-Ku).

Les anticorps plus spécifiques de myosite peuvent être divisés en trois groupes majeurs constituant des entités « clinico-épidémiologiques ».

■ Des **anticorps dirigés contre les enzymes aminoacyl-ARNT-synthétase** permettent de fixer chaque acide aminé à son ARNT lors de la synthèse protidique. Il s'agit des anticorps anti-JO1 (histidyl-ARN), PL7 (thréonyl ARNT), PL12 (alanine ARNT), OJ (isoleucil ARNT) et EJ (glycyl ARNT). Ces anticorps rencontrés dans 10 à 30 % des cas s'observent plus volontiers dans les PM, ou plus rarement les DM, avec arthrite, pneumopathie interstitielle, syndrome de Raynaud, et hyperkératose desquamante et fissurée des mains

constituant le syndrome anti-JO1 ou antisynthétase. Les antigènes HLA DR3, DRw52 et DQa4 seraient plus fréquents dans ce sous-groupe.

■ Les **anticorps anticytoplasmiques non antisynthétases**, dirigés contre les protéines de signal de reconnaissance de particules (SRP), assurent le transport des protéines nouvellement synthétisées du cytoplasme vers le réticulum endoplasmique. Ces anticorps anti-SRP sont notés dans 5 % des myosites, associées à des myalgies importantes, avec palpitations et myocardite. Ce sous-groupe, peu sensible au traitement, semble de plus mauvais pronostic (25 % de survie à 5 ans). Il serait associé à HLA DR5, DRw52 et DQa3.

■ Des **anticorps antinucléaires dirigés contre une protéine** de 220 kDa a du complexe nucléaire et de fonction actuellement inconnue : les anticorps anti-Mi-1 et anti-Mi-2. Ces anticorps s'observeraient dans 5 à 10 % des DM classiques, très corticostéro-sensibles à l'origine d'un excellent pronostic. Ces DM seraient plus fréquemment associées à HLA DR7, DRw53 et DQa2.

■ Enfin, **d'autres anticorps anticytoplasmiques** ont été récemment rapportés dans les myosites : les anticorps anti-Mas, Fer, ou KJ, observés dans 1 à 5 % des cas.

L'**électromyogramme** (EMG) permet de mettre en évidence des anomalies très évocatrices dans les territoires cliniquement atteints : les potentiels d'unités motrices sont de faible amplitude, nombreux, brefs et polyphasiques avec recrutement précoce associés à des potentiels de fibrillation ; un aspect d'irritabilité membranaire lors de l'insertion de l'aiguille et enfin, des décharges spontanées de haute fréquence pseudomyotonique. Il objective par ailleurs deux signes négatifs importants : l'absence d'aspect neurogène et la normalité des vitesses de conduction nerveuse.

La **biopsie musculaire** est l'examen déterminant, sous réserve de la qualité des prélèvements et de l'analyse de la biopsie. La biopsie doit être étudiée en recourant à des techniques morphologiques, et éventuellement histoenzymologiques et ultra-structurales, qui nécessitent un laboratoire spécialisé dont le concours doit être assuré avant le prélèvement.

Les **radiographies articulaires** sont normales, avec l'absence de déformation ou de destruction ostéoarticulaire, sauf en cas d'arthrite au cours d'un syndrome des antisynthétases.

L'**électrocardiogramme** peut mettre en évidence une atteinte cardiaque infraclinique fréquente. Toute anomalie de conduction à l'ECG systématique justifie l'exploration du faisceau de His.

La **radiographie thoracique** systématique recherche des complications pulmonaires infracliniques. La découverte d'un syndrome interstitiel justifie des investigations pulmonaires. Les explorations fonctionnelles respiratoires objectivent alors un syndrome principalement restrictif généralement précédé d'une altération de la DLCO. Le lavage bronchoalvéolaire montre une hypercellularité faite essentiellement de lymphocytes alors accessibles à une thérapeutique, puis de polynucléaires neutrophiles, et enfin à un stade tardif séquellaire, d'éosinophiles et de macrophages.

Les biopsies pulmonaires objectivent des lésions interstitielles alvéolaires associant, à des degrés variables selon le stade évolutif, fibrose et infiltrats inflammatoires.

La **résonance magnétique nucléaire musculaire** permet de différencier les zones inflammatoires actives et les zones fibreuses (remplacement du muscle par un signal graisseux). La RMN permettrait également de différencier PM et DM. Il semble exister une corrélation correcte entre les aspects IRM et l’histologie musculaire.

HISTOLOGIE DANS LES MYOSITES

● Immunohistologie cutanée

Dans les DM, la biopsie cutanée en peau lésée montre un épiderme épaissi en zone œdémateuse avec prolifération conjonctive et infiltrats inflammatoires. Dans les zones ulcérées, le derme est nécrosé et œdémateux, avec présence d’une artérite, d’une nécrose fibrinoïde du collagène et des infiltrats inflammatoires sous-épidermiques et périvasculaires. Ils sont essentiellement constitués de lymphocytes T (surtout CD4⁺), et de macrophages. Les lymphocytes B sont rares ou absents. On n’observe généralement pas de lésion en peau saine.

● Immunohistologie musculaire

La biopsie musculaire constitue un critère essentiel de diagnostic de myosite. Les anomalies musculaires associent une triade caractéristique constituée de zones de nécrose des fibres musculaires associées à des foyers de régénération, et des infiltrats inflammatoires interstitiels de cellules mononucléées. On différencie désormais PM et DM, sur les plans histo-immunologiques et physiopathogéniques (tableau I).

tableau I. – Caractéristiques distinctives entre polymyosite et dermatomyosite.		
Caractéristiques	Polymyosites	Dermatomyosites
Âge de début	Adulte	Enfant ou adulte
Manifestations cutanées	Absentes	Présentes
Terrain génétique	HLA DR3, DR5	HLA DR7
Virus	VIH, HTLV1, coxsackies ?	Non prouvé
Capillaroscopie	Normale	Anomalies capillaires
Autoanticorps	Anticytoplasmiques : antisynthétases, anti-SRP	Antinucléaires : anti-Mi-1 et Mi-2
Biopsie musculaire	Nécroses et infiltrats diffus, pas de lésions vasculaires, Pas de dépôts endothéliaux, infiltrat CD8, macrophages, NK	Nécroses et infiltrats centrés par les vaisseaux, lésions endothéliales, dépôts d'Ig et de complément, infiltrat B, CD4 et macrophages
Mécanismes	Immunité cellulaire : lésions cyto- toxiques dirigées contre la fibre musculaire	Immunité humorale dirigée contre les capillaires musculaires respon- sable d’une ischémie musculaire

Dermatomyosite

- ✓ Nécroses et infiltrats inflammatoires centrés par les vaisseaux musculaires, présence de lésions endothéliales, disparition progressive des capillaires, artérioles et veinules musculaires.
- ✓ Dépôts d'Ig et de complément, notamment fragment terminal C_{5b}–C₉.
- ✓ Infiltrat inflammatoire constitué de lymphocytes B, CD4 et macrophages.
- ✓ Il s’agit d’une maladie à immunité humorale dirigée contre les capillaires musculaires et responsable d’une ischémie musculaire.

Polymyosite

- ✓ Nécroses et infiltrats diffus partout dans le muscle, pas de lésions vasculaires, pas de dépôts endothéliaux.
- ✓ Infiltrat inflammatoire constitué de lymphocytes cytotoxiques CD8, de cellules NK et de macrophages.
- ✓ Il s’agit d’une maladie à immunité cellulaire avec présence de lésions cytotoxiques dirigées contre la fibre musculaire, probablement les myofibrilles.

FORME CLINIQUE :
LA DERMATOMYOSITE AMYOPATHIQUE

Les DM amyopathiques constituent une entité récemment décrite, caractérisée par l’existence de manifestations cutanées caractéristiques de DM, évoluant depuis plus de 2 ans, sans atteinte musculaire associée. Les problèmes sont d’ordre nosologique et thérapeutique. L’absence d’atteinte musculaire est définie pour la majorité des auteurs par l’absence de déficit moteur et d’élévation des enzymes musculaires. L’EMG et la biopsie musculaire, s’ils sont pratiqués, mettent en évidence une atteinte myogène caractéristique. Le diagnostic repose sur l’aspect clinique caractéristique, l’histologie cutanée, et éventuellement la capillaroscopie. L’évolution vers une DM typique avec atteinte musculaire est possible. Le traitement des DM amyopathiques repose sur l’hydroxychloroquine et les photoprotecteurs, la corticothérapie ne devant être proposée que dans les formes cutanées sévères.

FACTEURS ÉVENTUELLEMENT ASSOCIÉS
AUX MYOSITES

Cancer

- ✓ Association dans 15 à 20 % des cas à un cancer (surtout les DM après 40 ans).
- ✓ Le cancer représente la première cause de décès des DM de l’adulte (moyenne de survie après diagnostic : 11 à 20 mois).
- ✓ Surtout les cancers du poumon, de la prostate et du côlon chez l’homme.
- ✓ Cancer du sein, de l’utérus et de l’ovaire chez la femme.
- ✓ La DM précède l’apparition du cancer dans 70 % des cas.
- ✓ Syndrome cutané souvent inaugural, parfois nécrotique.
- ✓ Délai moyen entre la survenue des deux affections : le plus souvent inférieur à 1 an.

Virus

- ✓ Rôle évoqué des entérovirus, notamment de type Coxsackie, dans le déclenchement des myosites, mais pas de preuve formelle.
- ✓ Fréquence des PM au cours d’infections à rétrovirus, notamment VIH et HTLV1

Médicaments et toxiques

- ✓ Certains médicaments et toxiques peuvent être responsables de PM, notamment : D-pénicillamine, cimétidine, implants dermiques de silicone ou de collagène, certains toxiques (colles au cyanoacrylate, exposition à la silice).

Collagénose

- ✓ Les myosites s’associent à une autre connectivite dans 10 à 20 % des cas (syndromes de chevauchement), notamment : sclérodermie, syndrome de Sjögren, lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, thyroïdites.

PRONOSTIC

Avant l'ère de la corticothérapie, les myosites constituaient un groupe d'affections particulièrement graves, dont les taux de survie spontanée étaient inférieurs à 40 %. En l'absence de pathologie tumorale sous-jacente, les myosites de l'adulte constituent désormais des affections de pronostic favorable (survie de 90 % à 5 ans). Les facteurs de mauvais pronostic sont : une pathologie tumorale associée, un âge avancé, une dysphagie, une atteinte cardiaque, une pneumopathie interstitielle ou une faiblesse des muscles respiratoires accessoires, un début brutal et très fébrile, une thérapeutique initiale inadéquate ou tardive, l'appartenance à la race noire, la présence d'anticorps antisynthétases ou anti-SRP. Une rémission complète n'est cependant observée que chez 30 à 50 % des patients, avec persistance d'un déficit fonctionnel variable chez les patients restants.

TRAITEMENT

● *Traitement étiologique*

Corticothérapie

Les PM-DM sont des affections rares mais graves dont la mortalité spontanée s'élève à 70 %. Leur traitement reste encore à l'heure actuelle empirique. La corticothérapie à forte dose (1 mg/kg/j de prednisone) constitue le traitement de première intention, active dans plus de 70 % des PM/DM. Une efficacité clinique survient en 1 à 6 semaines, mais des améliorations retardées jusqu'à 3 mois sont possibles. En cas d'échec, une augmentation de la posologie à 1,5 voire 2 mg/kg/j est parfois efficace.

Ces fortes doses doivent être maintenues plusieurs semaines (6 à 8 semaines), jusqu'à régression de l'ensemble des signes cliniques et nette diminution (voire normalisation) du taux des enzymes musculaires. Une décroissance lente de la corticothérapie peut alors être entreprise, en limitant au maximum celle-ci à 10 % de la dose prescrite tous les 10 jours, en se basant sur la récupération de la force musculaire et les taux sériques des enzymes musculaires. Cette décroissance sera poursuivie jusqu'à une dose minimale efficace à maintenir durant une à plusieurs années. La survenue d'une rechute clinique aux testings musculaires répétés justifie la réascension des doses de prednisone, après élimination d'une myopathie cortisonique.

Les bolus de méthylprednisolone, même s'ils sont fréquemment utilisés en pratique clinique dans les formes sévères avec atteinte du carrefour pharyngé, n'ont jamais fait la preuve absolue de leur intérêt.

En cas de résistance primitive ou secondaire, d'intolérance ou de dépendance aux corticoïdes, différentes alternatives thérapeutiques peuvent être proposées.

Agents immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont actuellement les plus employés en seconde intention : notamment azathioprine (2 à 3 mg/kg/j per os) et méthotrexate

(0,5 à 0,7 mg/kg/semaine par voie intramusculaire ou intraveineuse). Plusieurs publications en étude ouverte non comparative font état d'une efficacité dans 50 à 60 % des cas pour ces deux thérapeutiques. Leur utilisation permet en règle une épargne cortisonique.

La ciclosporine est efficace dans 50 à 70 % des myosites corticorésistantes, notamment DM de l'enfant. Son action semble cependant purement suspensive, la maladie réapparaissant à la diminution ou l'arrêt des doses. La ciclosporine semble également intéressante en traitement de première intention dans la DM de l'adulte.

Certains auteurs ont publié des succès limités du cyclophosphamide en association avec la prednisone dans les myosites avec pneumopathie interstitielle.

Immunoglobulines intraveineuses

Plus récemment, a été mis en évidence l'intérêt des immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) dans les myosites corticorésistantes. Leur efficacité est estimée à 60-70 % des PM/DM. Les IgIV sont utilisées à la dose de 2 g/kg/cure de façon mensuelle avec un nombre moyen de 3 à 6 cures. Une amélioration clinique est généralement notée après la seconde cure. Les IgIV permettent une épargne cortisonique et d'éviter, diminuer ou retarder les immunosuppresseurs. Les IgIV peuvent être actuellement proposées en seconde intention, en alternative aux immunosuppresseurs, ou en cas d'échec de ceux-ci. Les IgIV en première intention doivent se limiter aux formes viro-induites et aux cas de contre-indication aux corticoïdes.

Échanges plasmatiques

De nombreuses études ouvertes ont montré l'intérêt éventuel des plasmaphérèses dans les myosites. Une étude comparative randomisée concluait à leur inefficacité dans les myosites chroniques. Les plasmaphérèses peuvent être indiquées dans les myosites aiguës et graves, après échec des thérapeutiques classiques, associées à un agent immunosuppresseur pour éviter tout effet rebond à l'arrêt des plasmaphérèses.

Autres thérapeutiques

L'irradiation corporelle totale a été utilisée avec quelques succès, en règle transitoires, dans les myosites sévères et rebelles. La survenue d'effets secondaires parfois graves, voire mortels, doit fortement limiter ces indications.

Enfin, l'hydroxychloroquine peut être utile dans les lésions cutanées de DM, mais ne possède aucune action sur les manifestations musculaires.

● *Traitement symptomatique*

La survenue de troubles de la déglutition impose l'arrêt de l'alimentation par voie orale, une alimentation entérale ou parentérale et une surveillance en milieu réanimatoire.

La prévention des pneumopathies d'inhalation, la kinésithérapie (passive et douce lors des poussées inflammatoires) et l'ergothérapie sont indispensables dans la prise en charge de ces patients.

De multiples traitements ont été tentés sans succès dans les calcinose de l'enfant. Les poussées inflammatoires peuvent être en partie contrôlées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou la colchicine. En fait, seule la chirurgie plastique peut être utile dans les formes ulcérées ou volumineuses.

MYOSITES À INCLUSIONS SPORADIQUES

Les myosites à inclusions sporadiques sont des maladies musculaires inflammatoires lentement progressives, d'étiologie inconnue, caractérisées sur le plan histologique par des vacuoles bordées visibles à l'intérieur des fibres musculaires, et contenant en microscopie électronique des inclusions éosinophiles, constituées de filaments de 16 à 20 nm de diamètre.

Deux formes de myosites à inclusions ont été rapportées : d'une part, une maladie familiale pouvant toucher le sujet jeune et liée au chromosome 9, et d'autre part les formes sporadiques, de loin les plus fréquentes. Celles-ci touchent le plus souvent l'homme (sex-ratio 3 pour 1), généralement après 50 ans (âge moyen 62 ans).

Les manifestations cliniques de la myosite à inclusions sont peu spécifiques. Le tableau associe typiquement un déficit et une atrophie musculaire d'installation progressive voire insidieuse, bilatérale, souvent asymétrique, à la fois proximal et distal, mais restant prédominant aux ceintures. Les myalgies et une dysphagie sont rares. Le tableau peut être en fait tout à fait superposable à celui d'une polymyosite classique, expliquant les retards diagnostiques, en moyenne de 5 ans (extrêmes de 3,5 à 9,5 ans), rapportés dans la littérature.

Les enzymes musculaires sont normales ou le plus souvent modérément augmentées. On ne retrouve pas de syndrome inflammatoire ni de manifestations de dysimmunité. L'électromyogramme montre un tracé de type myogène ou mixte avec la présence inconstante d'un processus neurogène associée. Les vitesses de conduction nerveuse sont normales.

Le diagnostic repose sur la biopsie musculaire qui met en évidence en microscopie optique les vacuoles bordées, de 3 à 30 µm de diamètre, en nombre variable, siégeant soit dans le cytoplasme, soit dans le noyau des cellules musculaires. Elles contiennent des granulations basophiles aux colorations standard. D'autres anomalies sont également présentes : infiltrats inflammatoires lympho-histiocytaires modérés périmysiaux et périvasculaires, fibres musculaires hypertrophiques. En revanche, on observe rarement des foyers de nécrose et de régénération, à l'inverse des PM-DM.

La microscopie électronique met en évidence des structures tubulofilamentaires de 15 à 18 nm de diamètre, à l'intérieur de ces vacuoles, soit rectilignes, soit en lamelles irrégulières correspondant aux granulations basophiles. L'étiologie de la maladie ainsi que l'origine des inclusions sont inconnues.

Les cellules mononucléées des infiltrats inflammatoires sont principalement constituées de

macrophages et de lymphocytes T, notamment CD8⁺, témoignant d’une immunité prédominante à médiation cellulaire. On observe également une expression anormale de l’antigène de classe I sur le sarcolemme des fibres musculaires. Cette possible origine T cytotoxique restreinte au MHC de classe I rapprocherait les myosites à inclusions des PM chroniques.

Certains auteurs évoquent une anomalie du système de protéolyse cellulaire (ubiquitine) à l’origine de cette maladie, associée à des dépôts de protéines amyloïdes notamment bêta-amyloïde.

Actuellement, aucune thérapeutique n’a montré son efficacité, qu’il s’agisse de corticoïdes, plasmaphérèses, immunosuppresseurs, immunoglobulines intraveineuses ou irradiation corporelle totale. Quelques succès modérés ont parfois été notés avec l’association corticoïdes-méthotrexate. Cependant, dans la plupart des cas, les traitements restent décevants.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL
DES MYOPATHIES INFLAMMATOIRES

● Myopathies toxiques

- Alcool, éthanol.
- Chloroquine, hypocholestérolémiants.

- Cimetidine, ipecac.
- Cocaïne, penicillamine.
- Colchicine, procaïnamide.
- Corticostéroïdes, zidovudine (AZT).

● Myopathies infectieuses

- Virales (*influenzae*, Epstein-Barr virus, VIH, VHB, Échovirus, Cocksackie...).
- Bactériennes (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Clostridia*, *Legionellae*...).
- Parasitaires (toxoplasmosé, trichinose, schistosomiase, cysticerose...).

● Maladies endocriniennes

- Hypothyroïdie.
- Hyperthyroïdie.
- Syndrome de Cushing.
- Maladie d’Addison.

● Affections neuromusculaires

- Dystrophies musculaires.
- Dystrophies myotoniques.
- Amyotrophie spinale.
- Myasthénie et syndrome de Lambert-Eaton.
- Sclérose latérale amyotrophique (SLA).

● Myopathies métaboliques

- Myopathies mitochondriales.

– Anomalies du métabolisme des hydrates de carbone : Mc Ardle, déficit en phosphofructokinase, déficit en maltase acide, autres...

- Anomalies du métabolisme des lipides : déficit en carnitine, déficit en carnitine palmitoyl transférase.
- Anomalies du métabolisme des purines : déficit en myoadenylate déaminase.

● Anomalies électrolytiques

- Hypokaliémie.
- Hypocalcémie.
- Hypercalcémie.
- Hypomagnésémie.

● Divers

- Pseudopolyarthrite rhizomélique.
- Sarcoïdose, maladie de Crohn.
- Collagénoses : lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren, sclérodermie, maladie de Sharp.
- Vascularites.
- Neuromyopathie paranéoplasique.
- Syndrome éosinophilie-myalgie.
- Fibromyalgie.

Patrick Cherin : Chef de clinique-assistant,
service de médecine interne I du Pr Herson, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l’Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Cherin. Myosites. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), *Encyclopédie Pratique de Médecine*, 5-0290, 1998, 5 p

R É F É R E N C E S

[1] Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975 ; 292 : 344-347 et 403-407

[2] Cherin P. Recognition and management of myositis. *Drugs* 1997 ; 54 : 39-49

[3] Cherin P, Chosidow O, Herson S. Polymyosites et dermatomyosites. Actualités. *Ann Dermatol Venereol* 1995 ; 122 : 447-454

[4] Cherin P, Herson S, Crevon MC, Hauw JJ, Cervera P, Galanaud P et al. Mechanisms of lysis by activated cytotoxic cells expressing perforin and granzyme-B genes and the protein TIA-1 in muscle biopsies of myositis. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 1135-1142

[5] Dalakas M. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1487-1498

[6] Plotz PH, Rider LG, Targoff IN, Raben N, O’Hanlon TP, Miller FW. NIH conference, Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy. *Ann Intern Med* 1995 ; 122 : 715-724

PLACE DES NOUVEAUX HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DU DIABÈTE DE TYPE 2

JF BLICKLÉ

L'amélioration du contrôle glycémique du diabétique de type 2 passe par une utilisation optimale de l'ensemble des moyens thérapeutiques à la disposition du clinicien. L'introduction récente de la classe des glinides, insulinosécrétagogues d'action rapide et brève, et de celle des thiazolidinediones ou glitazones, qui agissent comme des insulinosensibilisateurs, offre des alternatives à l'association classique sulfamide-metformine.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : diabète de type 2, inhibiteurs des α -glucosidases, glinides, thiazolidinediones.

INTRODUCTION

Après 40 ans d'hégémonie des sulfamides hypoglycémiant (SH) et de la metformine (Met), l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 s'est enrichi en 1994 avec la mise sur le marché du premier inhibiteur des α -glucosidases (IAG), l'acarbose, ouvrant la voie au concept de régulation de la glycémie postprandiale (GPP) [1]. Toutefois, malgré un mécanisme d'action original, cette classe thérapeutique conserve une place relativement marginale. Plus récemment, le répaglinide, premier représentant des glinides, a fait son apparition [2]. Lui aussi se positionne clairement comme un régulateur de la GPP mais, à la différence des IAG qui sont complémentaires des SH et de la Met, cet insulinosécrétagogue d'action rapide et brève entre en concurrence directe avec les anciens SH. Enfin, plus récemment encore, la classe des thiazolidinediones (TZD) ou glitazones a été admise en Europe [2]. Les conditions de prescription de ses deux représentants, la rosiglitazone et la pioglitazone, sont actuellement limitées, mais le potentiel de cette classe apparaît extrêmement prometteur si aucune donnée inattendue de pharmacovigilance à long terme ne vient en freiner le développement.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALE DU DIABÈTE DE TYPE 2

Le diabète de type 2 est une maladie évolutive nécessitant une adaptation thérapeutique continue face à son évolution spontanée vers l'aggravation de l'hyperglycémie et à l'apparition éventuelle de complications [7]. Les recommandations actuelles [5] vont dans le sens d'additions thérapeutiques successives avec l'objectif, ambitieux mais probablement justifié en ce qui concerne la France, de maintenir une hémoglobine (Hb) A_{1c} inférieure ou égale à 6,5 % dans le cas général (dosage en chromatographie liquide à haute

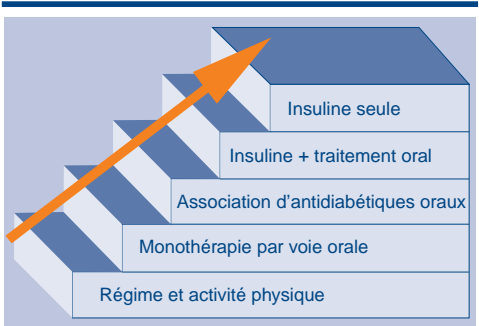
Tableau I. – Objectifs glycémiques et adaptation thérapeutique dans le diabète de type 2.

Hémoglobine A _{1c} (%)	Glycémie moyenne (g/L)	Adaptation thérapeutique
≤ 6,5	≤ 1,20	Maintenir le traitement en cours sauf si hypoglycémie ou élément clinique nouveau
6,5-8	1,20-1,80	1) Évaluer le rapport bénéfice/risque et la marge thérapeutique (âge, affections associées, risque d'hypoglycémie...) 2) Renforcer l'observance 3) Renforcer le traitement oral
> 8 %	> 1,80	Renforcement thérapeutique indispensable

performance, valeurs normales : 4,4 à 6 %). Si le dosage de l'HbA_{1c} est ininterprétable (hémoglobinopathie, anémie hémolytique, saignements répétés, saignées, hypersplénisme...) ou si un dosage fiable n'est pas disponible, il convient de se référer aux valeurs de la glycémie en sachant que ce paramètre est beaucoup plus variable d'un jour à l'autre et que la glycémie à jeun (GAJ) n'en représente qu'une composante (tableau I).

La diététique représente avec l'activité physique la base de la thérapeutique (fig 1). Lorsqu'elle ne permet pas d'atteindre l'objectif au bout de 3 mois ou qu'elle devient insuffisante à le maintenir, la mise en place d'une monothérapie devient nécessaire. En raison de sa supériorité démontrée chez les patients en surpoids [8], la Met doit être donnée en première intention si l'indice de masse corporelle (poids/taille²) excède 28. En cas d'intolérance ou de contre-indication à ce traitement ou chez les sujets de poids normal, le choix est laissé à l'appréciation du clinicien. Logiquement, une hyperglycémie à jeun fait choisir la Met ou à défaut un SH, des signes d'insulinopénie un SH, tandis qu'une hyperglycémie à prédominance postprandiale oriente vers l'utilisation d'un IAG chez le patient en surpoids ou d'un glinide chez un patient de poids normal.

La posologie de la monothérapie est ajustée de façon progressive en fonction de sa tolérance et de son efficacité, suivie initialement, du fait de la lenteur de réaction de l'HbA_{1c} sur les cycles glycémiques et éventuellement l'autosurveillance.



1 Stratégie générale de prise en charge du diabète de type 2.

Si la monothérapie ne permet plus d'obtenir ou de maintenir le résultat escompté, il convient dans un premier temps de vérifier l'observance diététique et des prises médicamenteuses. Si l'HbA_{1c} reste supérieure à 6,5 %, le recours à une association thérapeutique devient nécessaire. Classiquement, celle-ci repose sur un SH et la Met, mais les nouvelles molécules offrent actuellement des alternatives intéressantes.

Lorsque, sur la base d'un suivi trimestriel, la bithérapie s'avère insuffisante à maintenir l'objectif glycémique, l'heure de l'insulinothérapie a sonné. En général, du fait de sa bonne acceptation, de la facilité de sa mise en place et de la simplicité de l'adaptation des doses d'insuline sur la seule GAJ, c'est l'insulinothérapie au coucher (bed-time) en

Tableau II. – Inhibiteurs des α-glucosidases disponibles en France.					
DCI	Nom commercial	Dosage par cp (mg)	Dose maximale recommandée (mg)	Précautions d'emploi	Effet attendu sur l'HbA _{1c} aux posologies maximales
Acarbose	Glucor®	50 100	300	- comprimés à avaler ou croquer au début du repas - augmentation très progressive de la dose	- 0,75 %
Miglitol	Diastabol®	50 100	300	- comprimés à avaler ou croquer au début du repas - augmentation très progressive de la dose	- 0,75 %

DCI : dénomination commune internationale ; cp : comprimé ; Hb : hémoglobine.

association à un traitement antidiabétique oral qui a la préférence. Cette stratégie limite de plus le risque d'hypoglycémie et de prise de poids potentiellement délétère à long terme. L'administration de l'insuline au coucher (vers 22 h 30) peut néanmoins poser un problème chez des patients ayant une autonomie réduite et dépendants du passage d'une infirmière, ou chez ceux ayant une vie nocturne active. Le second inconvénient tient au profil d'action de l'insuline NPH habituellement utilisée dans ce schéma, qui conduit à un risque non négligeable d'hypoglycémie vers 3 heures du matin si l'on cherche une correction parfaite de la GAJ. La mise sur le marché de la glargine (Lantus®), un analogue lent de l'insuline, devrait résoudre ces deux problèmes du fait de sa durée d'action plus longue et de son profil plus plat permettant son administration à l'heure du dîner et peut-être d'éviter l'échappement glycémique en cours de journée lié à une insulinosécrétion insuffisante en période postprandiale. Lorsque celui-ci survient, le recours à une insulinothérapie conventionnelle, voire intensifiée, devient nécessaire.

Il est possible que la classe des TZD ouvre des perspectives de trithérapie qui viendront ajouter d'ici quelques années une étape supplémentaire avant le passage à l'insuline.

QUELLE PLACE POUR LES INHIBITEURS DES α-GLUCOSIDASES ?

● Effets métaboliques

L'acarbose (Glucor®) et le miglitol (Diastabol®), agissant en ralentissant l'absorption intestinale des glucides alimentaires, peuvent en théorie être associés à toutes les autres classes thérapeutiques, à l'exception des glinides eux aussi ciblés sur le contrôle de la GPP^[3].

Leur effet sur la GAJ et l'HbA_{1c} est en revanche plus modeste que celui des autres classes thérapeutiques (tableau II). Les limitations à leur emploi tiennent surtout à leurs effets indésirables digestifs (météorisme, flatulences, diarrhées), dont la seule prévention efficace consiste en une augmentation très progressive de la posologie. Les IAG n'entraînent pas par eux-mêmes d'hypoglycémie, mais ils potentialisent l'effet hypoglycémiant des SH et de l'insuline. Le resucrage doit dans ce cas faire appel à du glucose (exemple, tablettes énergétiques) et non du saccharose.

● Quels schémas ?

Les IAG peuvent être utilisés en monothérapie, en prolongement des mesures hygiénodététiques initiales chez des patients insuffisamment contrôlés

Tableau III. – Caractéristiques pharmacocinétiques du répaglinide chez le diabétique de type 2.

Tmax : 1,0 à 1,4 heure pour des doses de 0,5 à 4 mg
T1/2 : 1,0 à 1,4 heure
Cmax (2 mg) : 2,60 ± 13,0 ng/mL
Liaison aux protéines : ≈ 98 %
Métabolisme hépatique, métabolites inactifs
Élimination rapide 90 % par voie biliaire, 8 % par voie rénale
Pharmacocinétique peu influencée par la prise alimentaire, l'âge, l'insuffisance rénale

par la diététique et ayant de façon prépondérante une hyperglycémie postprandiale, en sachant que la Met garde une priorité chez le patient en surpoids.

En seconde intention, ils peuvent être utilisés en association avec la Met chez des patients en surpoids chez lesquels on préfère retarder le recours à un SH du fait d'un effet potentiellement délétère sur le poids ou chez les patients traités par SH présentant une intolérance à la Met. Dans ces deux indications, les IAG entrent actuellement en concurrence avec les TZD.

Les IAG sont fréquemment utilisés en trithérapie, mais il est rare que cette association permette de différer grandement le passage à l'insuline de sorte que cette stratégie n'est pas recommandée.

QUELLE PLACE POUR LES GLINIDES ?

● Modalités de prescription

Le répaglinide (Novonorm®), seul représentant de cette classe thérapeutique actuellement commercialisé, agit sur la sécrétion d'insuline par des mécanismes assez voisins de ceux des SH^[4]. Il s'en distingue toutefois par ses caractéristiques pharmacocinétiques (tableau III), le faisant entrer dans la classe des insulinosécrétagogues d'action rapide et brève. Il doit être administré avant chaque repas à une dose de 0,5, 1, 2 ou 4 mg, ajustée de façon progressive sur le résultat de la GPP. La dose est habituellement mais non obligatoirement identique aux trois repas principaux. L'avantage du répaglinide par rapport aux SH tient à son effet insulinosécréteur plus rapide et plus bref que celui de ces derniers, permettant un meilleur contrôle de la GPP et un moindre risque d'hypoglycémie à distance des repas ou en cas d'omission d'un repas et peut-être, mais ce point reste à démontrer, de prise pondérale. Son inconvénient tient à une action relativement insuffisante en deuxième partie de nuit à l'origine d'un mauvais contrôle de la GAJ. Son effet indésirable principal est l'hypoglycémie.

● Quels patients et quels schémas thérapeutiques ?

En monothérapie, le répaglinide s'adresse essentiellement aux diabétiques de poids normal

ayant une hyperglycémie postprandiale marquée et une GAJ peu élevée. Il peut être avantageux par rapport aux SH d'action longue chez les patients ayant des horaires d'alimentation irréguliers ou une activité physique épisodiquement intense. A priori, il représente un insulinosécrétagogue intéressant chez le sujet âgé, mais son utilisation au-delà de 75 ans n'est pas validée. D'autre part, en raison de son élimination essentiellement biliaire, il peut trouver une place dans le traitement de sujets diabétiques de type 2 en insuffisance rénale modérée.

L'association à la Met représente probablement sa meilleure indication, les deux molécules agissant de façon complémentaire, l'une sur la GAJ, l'autre sur la GPP. L'avantage par rapport à l'association classique SH et Met tient à l'effet insulinosécréteur plus rapide et plus bref du glinide, permettant un meilleur contrôle de la GPP et une moindre insulínisation interprandiale, donc un risque plus faible d'hypoglycémie à distance des repas et peut-être une moindre prise de poids.

Le répaglinide a également été utilisé en association avec l'insuline au coucher chez des patients non contrôlés par une bithérapie orale à posologie maximale.

L'association avec les TZD a été testée, mais n'entre pas strictement dans des mentions d'autorisation de mise sur le marché actuelle de cette classe.

Enfin, l'association avec les SH classiques et les IAG est illogique et non validée. Elle doit de ce fait être proscrite.

QUELLE PLACE THÉRAPEUTIQUE POUR LES THIAZOLIDINEDIONES ?

● Effets métaboliques

Les TZD représentent une nouvelle classe d'insulinosensibilisateurs agissant, en activant les récepteurs nucléaires PPARγ, à l'interface entre le métabolisme du tissu adipeux et l'utilisation périphérique du glucose ainsi que son métabolisme hépatique^[6]. Deux représentants en sont actuellement commercialisés (tableau IV).

Tableau IV. – Glitazones commercialisées en France.

DCI	Nom commercial	Posologies recommandées (mg)	Effets attendus sur l'HbA _{1c} (%)	Effets sur les paramètres lipidiques	Précautions d'emploi	Effets indésirables fréquents
Rosiglitazone	Avandia®	4-8	- 0,96 à - 1,36	CT ↑, TG =, HDL-C ↑, LDL-C ↑	1) CI : insuffisance cardiaque 2) Pas d'AMM en monothérapie de première intention et en association avec l'insuline	- œdèmes - rétention hydro-sodée
Pioglitazone	Actos®	15-30	- 1,10 à - 1,28	CT, TG ↓, HDL-C ↑, LDL-C =	3) Surveillance hépatique la première année	- prise de poids

DCI : dénomination commune internationale ; Hb : hémoglobine ; CT : cholestérol total ; TG : triglycérides ; HDL : high density lipoproteins ; LDL : low density lipoproteins ; CI : contre-indication ; AMM : autorisation de mise sur le marché.

● Indications

Le potentiel des TZD est extrêmement prometteur dans les domaines de la préservation au long cours de la fonction β-cellulaire et de la prévention cardiovasculaire. Leurs conditions de prescription sont toutefois actuellement limitées à la bithérapie* en association avec la Met chez les patients en surpoids insuffisamment contrôlés par la dose maximale tolérée ou en association avec les SH chez des patients de poids normal présentant une intolérance ou une contre-indication à l'utilisation de la Met [2]. L'insuffisance cardiaque, même modérée, et l'association à l'insuline représentent des contre-indications à l'utilisation de cette classe.

● Conditions de prescription

La prescription des TZD peut actuellement être initiée par le médecin généraliste, aussi bien que les spécialistes en endocrinologie-diabétologie et en médecine interne, mais elle relève encore de la procédure des médicaments d'exception (ordonnances 60-3976).

● Posologies recommandées

Rosiglitazone (Avandia®)

En association avec la Met : 4 mg/j (ou 2 × 2 mg/j) ; 8 mg/j (ou 2 × 4 mg/j) si l'objectif glycémique n'est pas atteint après 8 semaines.

En association avec les SH : 4 mg/j (ou 2 × 2 mg/j) avec réduction de la posologie du SH en cas d'hypoglycémie.

Pioglitazone (Actos®)

En association avec la Met ou les SH : 15 mg/j en une prise unique ou 30 mg/j si l'objectif glycémique n'est pas atteint**, la posologie d'un SH devant éventuellement être réduite en cas d'hypoglycémie.

● Surveillance

Du fait des accidents d'hépatotoxicité enregistrés avec la troglitazone, retirée de ce fait du marché, un dosage des transaminases est recommandé avant l'instauration du traitement, puis tous les 2 mois au cours de la première année de prescription. Le traitement doit être interrompu en cas d'élévation des transaminases à plus de trois fois la valeur normale ou s'il apparaît des signes cliniques, en particulier un ictère. Après la première année, la surveillance des tests hépatiques n'est plus obligatoire. Il n'est pas certain, au vu des données de pharmacovigilance, que cette recommandation soit maintenue pour la rosiglitazone et la pioglitazone.

La prise de TZD s'accompagne assez fréquemment d'un certain degré de rétention hydrosodée à l'origine d'une hémodilution et parfois d'une pseudoanémie (contrôle de la numération formule sanguine avant la prescription) et pouvant favoriser une décompensation chez certains patients insuffisants cardiaques.

Les autres effets indésirables fréquents sont les œdèmes liés à une augmentation de la perméabilité capillaire et à la rétention hydrosodée, ainsi qu'une prise de poids par augmentation de la masse grasse liée aux mécanismes d'action même de ce médicament. Celle-ci s'observe au cours de la

première année du traitement et ne concerne que le tissu adipeux sous-cutané, les dépôts de graisse intra-abdominale évoluant favorablement. De ce

fait, cette prise de poids n'a pas d'effet délétère sur la sensibilité à l'insuline des patients et sur leur équilibre métabolique à long terme.

● Quelle place thérapeutique ?

Actuellement, les TZD représentent incontestablement une alternative séduisante à l'association SH-Met chez des patients obèses.

Chez le patient de poids normal en échec de traitement par SH, la Met garde logiquement une place prioritaire en raison de ses effets bénéfiques démontrés, mais les TZD peuvent trouver leur place du fait des contre-indications et des intolérances digestives relativement fréquentes à cet agent, limitant le recours à des posologies maximales.

L'originalité de la classe thérapeutique des TZD tient à la possibilité d'une protection β-cellulaire, qui permettrait de maintenir l'efficacité du traitement antidiabétique oral à long terme, et à des effets pléiotropes potentiellement bénéfiques sur le plan de la prévention du risque cardiovasculaire de ces patients. Il est certain que si les études en cours confirment les données préliminaires actuellement disponibles et qu'aucune alerte de pharmacovigilance ne se fait jour, cette classe devrait voir ses indications élargies à la monothérapie de première intention et éventuellement à la trithérapie.

CONCLUSION

Ces nouvelles classes thérapeutiques ne sont nullement destinées à se substituer aux SH et à la Met pour lesquels on dispose de données d'efficacité et de tolérance à long terme. Elles offrent toutefois chez certains patients des alternatives intéressantes pour atteindre, en fonction de leur profil métabolique et de leur rythme de vie, un équilibre glycémique optimal. Il est possible que dans l'avenir le recours à la trithérapie orale, actuellement insuffisamment validée, permette de retarder le passage à l'insuline.

* Depuis le 28 août 2003, l'AMM de la rosiglitazone et de la pioglitazone a été élargie à la monothérapie de deuxième intention (remboursement attendu pour le 2^e trimestre 2004).

** AMM européenne récente pour la dose de 45 mg de pioglitazone.

Jean-Frédéric Blicklé : Professeur, chef de service.

Service de médecine interne, diabétologie et maladies métaboliques, clinique médicale B, Hôpital civil, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : JF Blicklé. Place des nouveaux hypoglycémisants oraux dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-0820, 2003, 4 p

R É F É R E N C E S

[1] Blicklé JF. Traitements oraux du diabète. *Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris)*, 10-366-R-20, Endocrinologie-Nutrition, 1999 : 1-14

[2] Blicklé JF. Actualités sur les traitements oraux du diabète. *Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris)*, 10-366-R-25, Endocrinologie-Nutrition, 2002 : 1-5

[3] Blicklé JF. Traitements pharmacologiques de l'hyperglycémie post-prandiale chez le diabétique de type 2. Inhibiteurs des alpha-glucosidases. *Méd Clin Endocrinol Diabète n° 1 (hors série)* : 2003 ; 45-48

[4] Blicklé JF. Traitements pharmacologiques de l'hyperglycémie post-prandiale chez le diabétique de type 2. Glinides et apparentés : insulino-sécrétagogues d'action rapide et brève. *Méd Clin Endocrinol Diabète n° 1 (hors série)* : 2003 ; 49-53

[5] Recommandations de l'ANAES. Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications. *Diabetes Métab* 2000 ; 26 : 1-96

[6] Scheen AJ, Charbonnel B. Les récepteurs nucléaires PPARs. Effets antidiabétiques des thiazolidinediones. *Méd Thér* 2001 ; 7 : 672-679

[7] UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*1998 ; 352 : 837-853

[8] UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*1998 ; 352 : 854-865

POLYCHONDRITE ATROPHIANTE

T PAPO, JC PIETTE

La polychondrite atrophiante, aussi dénommée polychondrite récidivante par les Anglo-Saxons, est une connectivite rare, caractérisée par l'inflammation récidivante des cartilages de l'oreille, du nez, du larynx et de l'arbre trachéobronchique. Elle touche également les deux sexes. Elle survient le plus souvent chez l'adulte, avec une légère prédominance féminine, mais est connue aux âges extrêmes de la vie.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Décrite pour la première fois en 1923, la polychondrite atrophiante (PCA) a longtemps été considérée comme une affection exceptionnelle. En fait, sa fréquence est peut-être sous-estimée, et notre expérience porte sur plus de 180 cas.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le mode de début de la PCA est très variable, tant dans son rythme que dans la nature des manifestations inaugurales. La survenue des chondrites est parfois différée de plusieurs mois ou années par rapport aux premiers signes, notamment articulaires ou oculaires, dont elle permet alors le diagnostic. Exceptionnellement, la maladie se révèle par une fièvre prolongée isolée.

La mise en évidence des chondrites, caractéristiques de la PCA, est indispensable au diagnostic. Ces chondrites ne sont pas toujours signalées spontanément par le malade et doivent être systématiquement recherchées par l'interrogatoire.

Elles évoluent en deux phases : après une ou plusieurs poussées inflammatoires, peut survenir une atrophie définitive des pièces cartilagineuses.

● Chondrites du pavillon de l'oreille (85 % des cas)

Elles sont pathognomoniques.

Au stade aigu, elles réalisent une tuméfaction unilatérale, chaude, rouge ou violacée, douloureuse spontanément et au moindre contact. Le lobule, non cartilagineux, est toujours respecté. La rétrocession survient spontanément en quelques jours ou semaines. La fréquence des récidives est très variable.

Au stade d'atrophie, inconstant, le pavillon prend un aspect anormalement lisse, voire flasque, lié à la disparition du relief cartilagineux normal.

La biopsie du cartilage auriculaire, pratiquée lors d'une poussée, est évocatrice quand elle montre l'association d'un infiltrat inflammatoire et de lésions dégénératives marquées du cartilage.

● Chondrites nasales (65 % des cas)

Au stade aigu, elles réalisent une tuméfaction nasale moins inflammatoire que celle du pavillon, rarement accompagnée de rhinorrhée ou d'épistaxis.

Le stade d'atrophie, qui peut lui succéder ou survenir d'emblée sans inflammation préalable, entraîne une déformation acquise définitive en « selle », résultant de l'effondrement de la cloison cartilagineuse. La comparaison avec des documents photographiques antérieurs permet parfois d'authentifier une minime déformation débutante.

● Chondrites de l'arbre respiratoire (55 % des cas)

Elles sont moins fréquentes mais potentiellement graves et surviennent plus volontiers chez la femme.

L'atteinte des cartilages du larynx se traduit par des douleurs spontanées ou provoquées, et surtout par une dysphonie ou une aphonie qui ne doivent pas être banalisées. Elle aboutit parfois à la constitution d'une sténose irréversible, responsable d'une dyspnée à prédominance inspiratoire. La survenue de poussées ultérieures peut nécessiter une trachéotomie.

L'atteinte de la trachée et/ou des bronches proximales s'associe à l'atteinte laryngée ou survient isolément. Elle entraîne une dyspnée expiratoire parfois accompagnée de douleurs, de toux et d'infections bronchopulmonaires répétées. La principale complication est l'apparition d'une insuffisance respiratoire obstructive résultant de

sténoses définitives et/ou d'une chondromalacie responsable d'un collapsus expiratoire trachéobronchique. Les lésions sont quantifiées et visualisées par les épreuves fonctionnelles respiratoires avec étude de la courbe débit-volume, la scintigraphie de ventilation, la tomодensitométrie en mode hélicoïdal avec reconstruction tridimensionnelle, voire l'imagerie par résonance nucléaire.

Une banale infection bronchique ou un geste endoscopique malencontreux peuvent précipiter la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë mortelle.

● Chondrites des cartilages costaux (35 % des cas)

Elles provoquent des douleurs pariétales souvent responsables d'erreurs diagnostiques. La constitution d'un volet thoracique est exceptionnelle.

Les manifestations extrachondritiques, très diverses, occupent souvent l'avant-scène du tableau clinique et peuvent inaugurer la maladie.

Des signes généraux sont présents lors des poussées sévères : fièvre, anorexie, amaigrissement parfois massif.

● Manifestations rhumatologiques (70 à 85 % des cas)

Elles évoluent souvent indépendamment des chondrites. Parfois simples arthragies, elles réalisent en règle une oligoarthritis ou une polyarthrite intermittente, asymétrique, migratrice, non nodulaire, non érosive et non déformante, touchant notamment les tibiotarsiennes, les poignets, les interphalangiennes proximales des doigts, les métacarpophalangiennes, les genoux et les coudes. Les atteintes chondrosternales, périarticulaires et axiales (cervicalgies ou lombalgies inflammatoires) ne sont pas rares. La présence de lésions radiologiques érosives, voire franchement

destructrices, doit faire discuter l'association avec un autre rhumatisme inflammatoire chronique.

● **Manifestations audiovestibulaires (40 % des cas)**

Elles sont dominées par la surdité de perception, d'importance variable, uni- ou bilatérale, de survenue brutale et généralement non régressive. Elle doit être distinguée d'une hypoacousie de transmission résultant d'une atteinte du conduit auditif externe ou de l'oreille moyenne.

On peut aussi observer des syndromes vestibulaires périphériques, généralement réversibles. La présence de telles manifestations au cours d'une connectivite inclassée suggère l'éventualité d'une PCA.

● **Manifestations oculaires (60 % des cas)**

Elles sont fréquentes mais rarement sévères et sont dominées par l'épisclérite, la sclérite et la conjonctivite.

D'autres atteintes ont été signalées : kératite, rétinopathie, névrite optique et cataracte non cortico-induite.

La survenue d'une exophtalmie doit faire discuter le diagnostic de granulomatose de Wegener.

● **Manifestations cardiovasculaires (20 % des cas)**

Elles comportent des valvulopathies (principalement insuffisance aortique), des troubles du rythme et de la conduction, des anévrismes qui siègent préférentiellement sur l'aorte thoracique initiale (6 % des cas) et des sténoses des gros troncs artériels.

En outre, certaines PCA sont intriquées avec une vasculite cutanée ou systémique, parfois très proche de la panartérite noueuse.

● **Manifestations dermatologiques (20 à 40 % des cas)**

Elles résultent souvent d'une vasculite cutanée (purpura infiltré, livedo). D'autres atteintes (aphtose uni- ou bipolaire, hypodermes, phlébites superficielles) ont conduit à l'individualisation d'un MAGIC syndrome (*mouth and genital ulcers with inflamed cartilages*), qui nous semble en fait beaucoup plus proche de la PCA que de la maladie de Behçet.

● **Manifestations rénales**

Elles sont rares, le plus souvent à type de glomérulonéphrite nécrisante avec prolifération épithéliale et s'observent généralement dans les PCA intriquées avec une angéite systémique. Ce mécanisme est également incriminé dans la genèse des quelques atteintes neurologiques rapportées, qu'elles soient centrales ou périphériques.

MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

Un grand syndrome inflammatoire accompagne habituellement les poussées : élévation majeure de la CPR (protéine C réactive), hyperfibrinémie, anémie

inflammatoire et hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Une vitesse de sédimentation normale ne doit pas toutefois faire récuser le diagnostic. Le complément est normal ou élevé. La recherche de facteurs antinucléaires est rarement positive à un titre significatif en l'absence de lupus associé. À l'inverse, la présence de facteurs rhumatoïdes (15 % des cas) ne témoigne que rarement de l'intrication avec une polyarthrite rhumatoïde.

L'intérêt diagnostique de la sérologie auto-immune est limité, la recherche d'anticorps anticollagène de type II étant très peu spécifique et celle d'anticorps anticartilage par immunofluorescence indirecte peu sensible.

Certaines PCA, en particulier chez le sujet âgé de sexe masculin, se compliquent d'une dysmyélopoïèse acquise (anémie « réfractaire » arégénérative macrocytaire nécessitant des transfusions régulières, neutropénie et/ou thrombopénie) au pronostic péjoratif.

La fréquence des syndromes myéloprolifératifs semble également accrue.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la PCA, souvent porté avec retard, est principalement clinique, l'histologie n'ayant qu'un rôle d'appoint dans les formes débutantes, atypiques ou frustes.

Michet a établi des critères majeurs (chondrite auriculaire, nasale ou laryngotrachéale) et des critères mineurs (inflammation oculaire, hypoacousie, syndrome vestibulaire, arthrite « séronégative »), la présence de deux critères majeurs ou d'un critère majeur et de deux critères mineurs permettant de retenir le diagnostic (tableau I).

● **Inflammation du pavillon de l'oreille**

Devant une inflammation du pavillon de l'oreille, reconnaître l'existence d'une PCA n'offre guère de difficultés. Le contexte permet d'écarter d'autres affections : traumatisme (otohématome), brûlure, piquûre d'insecte, gelure ou goutte auriculaire tophacée.

Le diagnostic d'infection, souvent évoqué par excès, repose sur les circonstances (geste chirurgical,

Tableau I. – Critères de Michet pour le diagnostic de polychondrite atrophiante ⁽¹⁾.

Critères majeurs

- Chondrite auriculaire
- Chondrite nasale
- Chondrite laryngotrachéale

Critères mineurs

- Inflammation oculaire (conjonctivite, kératite, épisclérite, uvéite)
- Hypoacousie
- Syndrome vestibulaire
- Polyarthrite séronégative

⁽¹⁾ Plus de deux critères majeurs, ou un critère majeur + deux critères mineurs.

Tableau II. – Diagnostic différentiel des chondrites.

Chondrite auriculaire

- Périchondrite infectieuse : otite chronique externe
- Mastôidite, surtout à pyocyanique
- Mycobactériose (lèpre)
- Chondrodermatite chronique nodulaire de l'hélix
- Hématodermie (LLC)

Calcifications du pavillon de l'oreille

- Maladie d'Addison
- Ochronose
- Acromégalie
- Hyperparathyroïdie
- Hypersensibilité familiale au froid

Chondrite nasale

- Périchondrite infectieuse
- Syndrome de Silverman
- Traumatismes
- Granulomatose de Wegener
- Syphilis congénitale

LLC : leucémie lymphoïde chronique.

plaie, dermatose préalable, otite chronique...) et sur l'aspect des lésions (non respect du lobule, présence d'adénopathies satellites). Une fièvre très élevée, l'existence d'une collection liquidienne et le caractère hyperalgique n'excluent pas l'éventualité d'une chondrite. Les dermatoses, qui ne touchent que le revêtement cutané, sont reconnues facilement sauf dans quelques situations (engelures, hématodermie responsable d'une infiltration dermique profonde) justifiant la pratique d'une biopsie.

● **Déformation nasale**

Devant une déformation nasale en « selle » acquise (ce qui élimine l'exceptionnelle syphilis congénitale), non traumatique, survenant dans un contexte inflammatoire, deux diagnostics doivent être évoqués : la PCA et la granulomatose de Wegener. Bien que les aspects histologiques de ces affections soient différents, de nombreuses similitudes cliniques et biologiques (notamment présence d'anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires dans certaines PCA) rendent parfois leur distinction très difficile.

Le diagnostic différentiel des chondrites est résumé dans le tableau II.

PATHOGÉNIE

La pathogénie de la PCA est mal connue. Divers arguments indirects suggèrent l'intervention d'un mécanisme immunologique :

- susceptibilité accrue chez les sujets porteurs du HLA DR4 ;
- fréquente association à certaines maladies dysimmunitaires (angéite, lupus érythémateux, syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, dysthyroïdies, diabète, cirrhose biliaire primitive, spondylarthrite ankylosante, rectocolite hémorragique...);
- mise en évidence de dépôts d'immunoglobulines et de complément au sein des lésions chondritiques ;

– présence d'anticorps anticartilage dirigés notamment contre les collagènes II, IX et XI.

La reproduction de la maladie chez l'animal, après immunisation par le collagène de type II, en a apporté la preuve.

L'intervention d'enzymes protéolytiques dans la destruction cartilagineuse est également vraisemblable, le lien entre ces deux phénomènes étant mal connu.

ÉVOLUTION

L'évolution se fait par poussées successives dont la fréquence et la sévérité sont extrêmement variables.

Dans notre expérience, la grossesse ne pose pas de problème, qu'il s'agisse de l'évolutivité de la PCA chez la mère ou de pathologie fœtale.

Les formes mineures de PCA sont rares, et la majorité des patients sont porteurs d'une affection chronique, douloureuse, entraînant divers handicaps auxquels viennent s'ajouter les effets secondaires de thérapeutiques lourdes.

Des rémissions, parfois très prolongées, peuvent survenir spontanément ou sous l'influence du traitement.

Bien que le pronostic s'améliore, probablement en raison du diagnostic des formes frustes et du traitement plus précoce des manifestations graves, il demeure sévère, le taux de survie à 5 ans ne dépassant pas 75 %. **La mort résulte le plus souvent d'une atteinte spécifique (respiratoire ou**

vasculaire), d'une dysmyélopoïèse associée ou d'une infection favorisée par le traitement.

TRAITEMENT

Le traitement de la PCA, mal codifié en raison de la rareté de la maladie, repose sur la corticothérapie.

● Formes sévères

Dans les formes sévères (chondrite laryngée et/ou trachéobronchique, angéite systémique), il obéit aux mêmes règles que celui des connectivites graves : la corticothérapie est rapidement entreprise sous la forme de bolus de méthyprednisolone, puis relayée par la prednisone dont la posologie initiale (1 mg/kg/j) est progressivement réduite après 4 à 6 semaines.

Les limites de cette corticothérapie (échec, forte corticodépendance, mauvaise tolérance) ou l'existence d'une atteinte artérielle patente, justifient le recours aux immunosuppresseurs, généralement azathioprine ou cyclophosphamide, dont les indications doivent cependant rester limitées en raison du risque spontané d'hémopathie myéloïde.

Le nombre de patients traités par ciclosporine, échanges plasmatiques, perfusions d'immunoglobulines à fortes doses ou anticorps monoclonaux anti-CD4 est trop faible pour évaluer l'intérêt de ces nouveaux modes d'immunomodulation.

La dapson (Disulone®), proposée en raison de son efficacité dans certains modèles de PCA expérimentale, n'a pas confirmé les espoirs qu'elle

avait suscités. Elle est parfois employée en complément de la corticothérapie, à des posologies croissant progressivement jusqu'à 100 ou 200 mg/j, associée à une supplémentation en acide folique. Ses fréquents effets secondaires hématologiques (méthémoglobinémie et anémie hémolytique dose-dépendantes) nécessitent une surveillance régulière.

● Formes mineures

Le traitement de première intention des formes mineures fait appel aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, à la dapson, parfois à la colchicine. Leur efficacité étant limitée, il est souvent nécessaire de leur associer une faible corticothérapie que l'on tentera par la suite de réduire et si possible d'arrêter.

● Autres atteintes

Certaines atteintes justifient un geste local, généralement chirurgical : trachéotomie, plus rarement plastie ou mise en place d'une prothèse endotrachéale, remplacement valvulaire, chirurgie artérielle, voire plastie nasale dont les résultats sont bons si l'affection est durablement stabilisée.

Les risques liés à l'anesthésie ne doivent pas être sous-estimés en présence de lésions de l'arbre respiratoire.

● Ectasie de l'aorte ascendante

Son existence peut faire proposer un traitement bêtabloqueur pour ralentir sa progression, par analogie avec la maladie de Marfan où l'intérêt d'un tel traitement a été récemment démontré.

Thomas Papo : Attaché.

Jean-Charles Piette : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service.

Service de médecine interne, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : T Papo, JC Piette. Polychondrite atrophiante. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0310, 1998, 3 p*

RÉFÉRENCES

[1] Papo T, Wechsler B, Bletry O, Piette AM, Godeau P, Piette JC. Pregnancy in relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1245-1249

[2] Piette JC, Frances C. Relapsing polychondritis (images in clinical Medicine). *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 580

[3] Piette JC, Papo T. Polychondrite chronique atrophiante. In : Kieffer E, Godeau Peds. Maladies artérielles non athéroscléreuses de l'adulte. Paris : AERCv, 1994 : 335-342

[4] Piette JC, Papo T, Chavanon P, Huong DL, Frances C, Godeau P. Myelodysplasia and relapsing polychondritis. *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 1208-1209

[5] Vinceneux PH, Pouchot J, Piette JC. Polychondrite atrophiante. In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC eds. Les maladies systémiques. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1991 : 735-750

PORPHYRIES HÉPATIQUES AIGÜES : CLASSIFICATION, DIAGNOSTIC, TRAITEMENT ET PRÉVENTION

JC DEYBACH

Les porphyries hépatiques aiguës sont des maladies héréditaires autosomiques et dominantes. Elles sont potentiellement graves et loin d'être rares avec une prévalence du gène muté d'environ 1/1 000 pour la plus fréquente d'entre elles : la porphyrie aiguë intermittente. Les crises aiguës neuroviscérales sont le plus souvent déclenchées, leur diagnostic biologique est simple et rapide et un traitement spécifique existe (Normosang®), ainsi qu'une prévention efficace par le dépistage des porteurs présymptomatiques.

© 1999, Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

● Définition

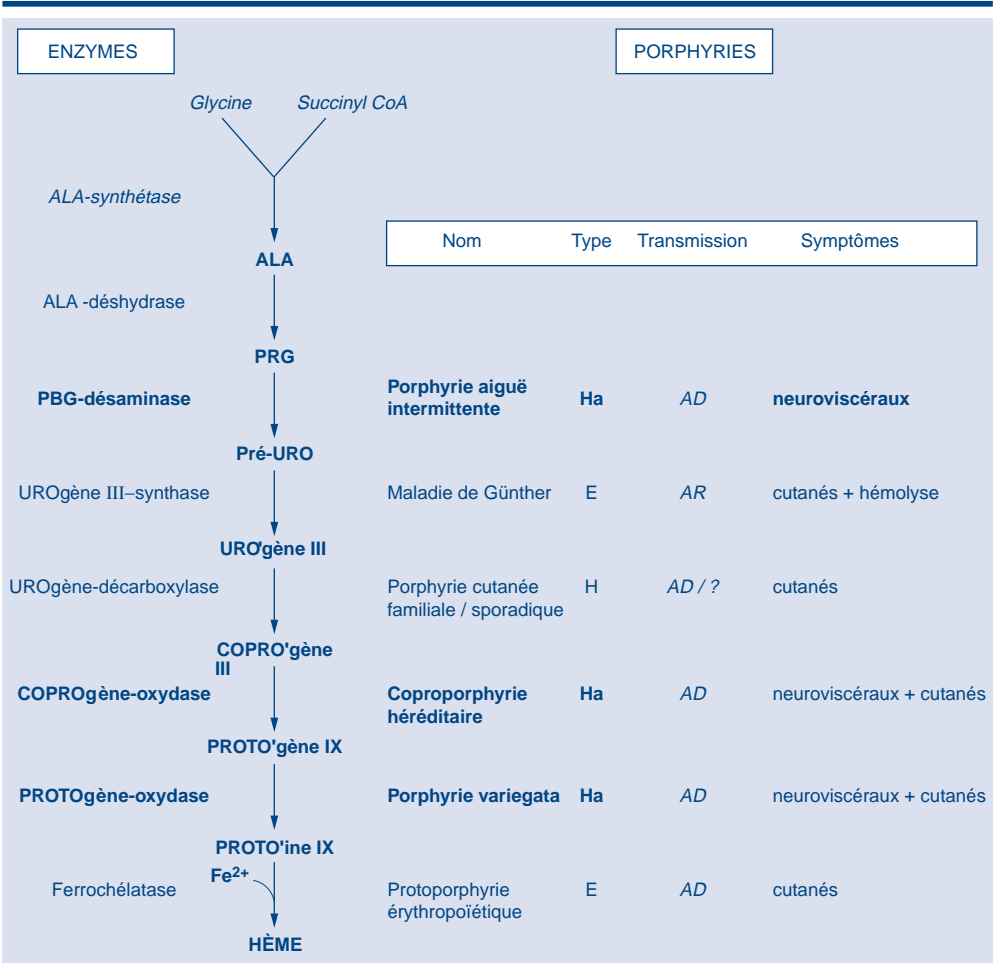
Les porphyries héréditaires sont des maladies monogéniques, pour la plupart de transmission autosomique dominante, caractérisées par l'accumulation et l'excrétion accrues de porphyrines et de leurs précurseurs (acide delta-aminolévulinique [ALA] et porphobilinogène [PBG]). Chacune de ces porphyries est la conséquence d'un déficit d'une des enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème (fig 1). Ces déficits résultent tous de mutations souvent hétérogènes des gènes codants correspondants [2].

● Classification

Les porphyries sont classées en deux groupes, hépatique et érythropoïétique, selon le tissu dans lequel prédomine le trouble métabolique (tableau I). Cet article sera consacré uniquement aux porphyries hépatiques aiguës. La porphyrie cutanée, dans ses deux formes, sporadique et familiale, est une photodermatose bulleuse, associée à une fragilité cutanée presque pathognomonique. Contrairement aux porphyries hépatiques aiguës, il n'y a pas de crise douloureuse abdominale, ni de manifestations neurologiques ou psychiatriques. Les porphyries érythropoïétiques se rencontrent essentiellement chez l'enfant et ne présentent pas non plus de manifestations neuroviscérales aiguës.

Tableau I. – Classification des principales porphyries héréditaires.

Porphyries hépatiques
● Porphyries hépatiques aiguës Porphyrie aiguë intermittente (PAI) Porphyrie variegata (PV) Coproporphyrémie héréditaire (CH)
● Porphyrie cutanée (PC) PC de type familial (25 %) ou sporadique (75 %)
Porphyries érythropoïétiques
● Porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC) ou maladie de Günther ● Protoporphyrémie érythropoïétique (PPE)



1 Synthèse de l'hème et porphyries héréditaires.
H : hépatique ; Ha : hépatique aiguë ; E : érythropoïétique ; AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif. En caractères gras : les porphyries hépatiques aiguës.

PORPHYRIES HÉPATIQUES AIGÜES

Comme beaucoup de maladies autosomiques et dominantes, les porphyries hépatiques aiguës présentent une pénétrance incomplète : **moins de 10 % des sujets porteurs du gène muté présentent les signes cliniques de la maladie.** La porphyrie aiguë

intermittente (PAI) en est le modèle. C'est la plus fréquente et, en France, la prévalence du gène muté est de 0,6/1 000. Les crises aiguës intermittentes sont caractérisées par un syndrome douloureux abdominal et le risque de complications neurologiques, d'évolution imprévisible, qui font toute la gravité de la crise aiguë de porphyrie et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Seules la coproporphyrémie héréditaire (CH) et la porphyrie variegata (PV) peuvent en plus

présenter des troubles cutanés proches de ceux observés dans la porphyrie cutanée [3].

● **Crise aiguë**

Crise aiguë de porphyrie : quand y penser ?

✓ *Devant une femme jeune qui se plaint :*

- *de douleurs abdominales très intenses, non localisées ;*
- *de douleurs lombaires associées et/ou d'irradiations vers les membres inférieurs ;*
- *de nausées, de vomissements et de constipation.*

✓ *À l'examen :*

- *sujet irritable, anxieux, dépressif, voire confus ;*
- *abdomen normal (clinique et radiologique) ;*
- *troubles neurovégétatifs : tachycardie, parfois hypertension artérielle (HTA) ;*
- *urines rouges ou qui se colorent à la lumière.*

✓ *Facteurs déclenchants à rechercher :*

- *période prémenstruelle ;*
- *médicaments (barbituriques, sulfamides, œstrogénostatifs...) ;*
- *régime hypocalorique ;*
- *infection ;*
- *chocs affectifs, « stress » ;*
- *histoire familiale de porphyrie.*

Signes cliniques

Ils se présentent typiquement chez une femme jeune (bien que ces maladies soient autosomiques, 80 % des malades sont des femmes âgées de 15 à 45 ans) et souvent en période prémenstruelle. Habituellement précédée d'une phase prodromique (asthénie, anorexie, insomnie), la symptomatologie clinique de la crise aiguë associe trois grands syndromes : **douleurs abdominales, troubles neurologiques, et/ou troubles psychiques**. Chacun peut exister isolément ou précéder ou suivre les deux autres. Les signes abdominaux apparaissent généralement les premiers et associent fréquemment : des douleurs intenses, continues ou paroxystiques, sans localisation prédominante mais irradiant volontiers vers les membres inférieurs ; une constipation tenace alternant parfois avec des épisodes de diarrhée ; des nausées puis des vomissements pouvant entraîner des troubles hydroélectrolytiques importants. L'examen clinique et radiologique de l'abdomen ne révèle aucune anomalie objective. Une tachycardie, souvent sans fièvre, des épisodes d'HTA et une hypersudation sont fréquemment constatés et relèvent d'une atteinte du système nerveux neurovégétatif.

Les troubles psychiques sont extrêmement polymorphes. Parfois isolés, ils sont associés au syndrome abdominal dans 30 % des cas. Souvent ils se limitent à des troubles de l'humeur (irritabilité, émotivité), à un syndrome dépressif et surtout à une

anxiété considérable. Plus rarement, ils réalisent un véritable tableau psychiatrique : délire d'interprétation, hallucinations auditives ou visuelles, désorientation, confusion mentale.

Dans ce contexte, la constatation d'une **coloration franchement anormale des urines, rouge ou brun rouge « porto »**, doit faire évoquer le diagnostic. **Mais cet élément majeur peut manquer car la coloration anormale apparaît généralement 30 à 60 minutes après l'émission.**

À ce stade, si aucune erreur thérapeutique n'est commise, l'évolution spontanée de la crise est le plus souvent favorable, a fortiori si un traitement adapté est appliqué et les éventuelles causes déclenchantes supprimées. Les risques de précipiter la survenue de complications neurologiques redoutables sont alors de trois ordres : une intervention chirurgicale exploratrice intempestive, une prise en charge psychiatrique abusive (pour diagnostic d'« histrionisme » par exemple...), et plus banalement un traitement médicamenteux inadapté de la douleur (paracétamol, noramidopyrine...), toutes situations qui peuvent s'accompagner de l'utilisation de drogues inductrices dites « porphyrinogéniques » (tableau II).

Ces atteintes neurologiques sont très hétérogènes et peuvent affecter les systèmes nerveux périphérique et/ou central : myalgies, parésies (parfois discrètes comme celles des extenseurs des doigts centraux de la main, à l'instar de la paralysie saturnine), paralysies flasques ascendantes des membres avec troubles sensitifs subjectifs intenses et amyotrophie, crises convulsives et leur traitement par les barbituriques (molécules porphyrinogéniques par excellence). Ces manifestations peuvent être fatales (atteinte bulbaire, paralysie respiratoire), ou comporter des risques de séquelles graves (paralysies motrices). **Rarement inaugurales, les atteintes neurologiques sont le plus souvent déclenchées ou aggravées par des thérapeutiques inadaptées, administrées en l'absence de diagnostic.** L'évolution de ces troubles neurologiques est imprévisible. En cas d'évolution favorable, la récupération fonctionnelle peut être complète mais souvent très longue à obtenir.

La crise aiguë de porphyrie est, dans plus de 50 % des cas, précipitée par des facteurs déclenchants environnementaux. Les plus fréquents sont :

- l'administration de médicaments nécessitant pour être métabolisés une induction hépatique de certains cytochromes P450 (barbituriques, sulfamides, œstrogénostatifs) ;
- les régimes hypocaloriques ;
- les épisodes infectieux ;
- toutes les situations de « stress » ;
- chez la femme, le cycle menstruel et les traitements hormonaux.

Enfin, il faut insister sur la grande variabilité intra- et interindividuelle des signes cliniques rencontrés et de la susceptibilité aux facteurs déclenchants.

Diagnostic biologique

Le diagnostic de porphyrie est très souvent évoqué dans le contexte clinique décrit, associé à la constatation d'urines foncées ou rouges. **Mais le diagnostic de crise aiguë de porphyrie hépatique ne peut reposer que sur le dosage en urgence des précurseurs de l'hème, l'ALA et le PBG, dans les urines** (séparation en chromatographie d'échange d'ions, suivie d'un dosage spectrophotométrique). Leur augmentation franche (ALA x 10 et PBG x 50) affirme la crise aiguë. Le profil d'excrétion des porphyrines dans les selles peut permettre dans la plupart des cas de différencier la PAI des autres porphyrries aiguës (PV et CH). Le tableau III résume les profils de métabolites

La crise aiguë de porphyrie : que faire en urgence ?

- ✓ **Affirmer le diagnostic : ALA et PBG très augmentés dans les urines.**
- ✓ **Éliminer les causes déclenchantes (médicaments, alcool, infection...).**
- ✓ **Traiter la douleur : uniquement des analgésiques morphiniques (péthidine : Dolosal® ½ ampoule en sous-cutané) ou morphine.**
- ✓ **Calmer l'anxiété : chlorpromazine (Largactil®, 20 gouttes).**
- ✓ **Boissons sucrées en abondance.**
- ✓ **Surtout, hospitalisation en urgence pour un traitement spécifique (cf tableau IV) à distance de la crise :**
 - **préciser le type de porphyrie aiguë (PAI, PV, CH) ;**
 - **assurer le dépistage familial des porteurs présymptomatiques.**

excrétés au cours des principales porphyrries hépatiques en crise ou en période de rémission. Enfin, dans 20 % des crises aiguës, il existe une hyponatrémie, probablement liée à une sécrétion inappropriée d'ADH (hormone antidiurétique). Elle est plus fréquemment associée aux formes convulsives ou psychiatriques.

Le diagnostic devra être confirmé par la diminution de 50 % de l'activité de l'enzyme en cause en fonction de la porphyrie (tableau III). Ce dosage sera effectué à distance de la crise (dans un centre de référence), et surtout utilisé dans le cadre du dépistage des porteurs asymptomatiques dans les familles atteintes, base d'une prévention efficace.

Physiopathologie

Lors des crises aiguës, il existe une carence hépatique en hème souvent en relation avec un besoin augmenté en hémoprotéines (cytochrome P450) (fig 2) lié notamment à la prise de médicaments « inducteurs » ou à des variations du statut hormonal (cycle menstruel). L'induction du cytochrome P450 (mode d'action des barbituriques) ou le catabolisme accéléré de l'hème (mode d'action des stéroïdes) provoquent une déplétion du pool d'hème régulateur. Cette déplétion lève le rétrocontrôle négatif exercé par l'hème sur l'ALA-synthétase, entraînant une augmentation de l'activité de cette enzyme. Chez le sujet atteint de porphyrie hépatique aiguë, l'augmentation de l'ALA-synthétase ne parvient pas à assurer une production suffisante d'hème, en raison du blocage enzymatique en aval. Le pool d'hème régulateur reste dépleté, l'activité de l'ALA-synthétase s'emballe de façon persistante et les précurseurs ALA et PBG s'accumulent en amont du blocage enzymatique. Si les mécanismes de la régulation de l'ALA-synthétase hépatique et de l'accumulation des précurseurs sont partiellement élucidés, leurs relations avec la symptomatologie clinique de la crise aiguë demeurent hypothétiques.

Traitement

La crise aiguë de porphyrie est une urgence médicale à traiter en milieu hospitalier. Le diagnostic étant affirmé par les taux très augmentés des précurseurs urinaires ALA et PBG, il faut rapidement débiter un traitement spécifique (tableau IV).

Tableau II. – Médicaments et porphyries hépatiques (octobre 1997).

Autorisés					
Acide acétylsalicylique	Carbimazole	Dobutamine	Insuline	Nétilmicine	Prométhazine
Acide clavulanique	Carpipramine	Dompéridone	Isosorbide	Nicardipine	Periciazine
Acide fusidique	Céfixime	Doxorubicine	Josamycine	Nicergoline	Propofol
Acide niflumique	Céfotaxime	Doxycycline	Kétoprofène	Nicorandil	Propranolol
Acide oxolonique	Ceftazidime	Doxylamine	Kétotifène	Nifuroxazide	Proxymétacaïne
Acide tiaprofénique	Ceftriazone	Dropéridol	Labétalol	Nilutamide	Pygeum africanum
Acide tienilique	Céliprolol	EDTA	Lamotrigine	Nitroprussiate de sodium	Pyriméthamine
Acide tranexamique	Cétirizine	Énoxacine	Lansoprazole	Noradrénaline	Résérpine
Acamprosate	Chloral hydrate	Estazolam	Latamoxef	Norfloxacine	Rifampicine
Acébutolol	Chlordiazépoxide	Éthambutol	Lévodopa	Nystatine	Rocuronium (bromure)
Acétazolamide	Chlorpromazine	Éther	Lévomépromazine	Ofloxacine	Salbutamol
Aciclovir	Ciclosporine	Étidronate disodique	Lisinopril	Oméprazole	Sélégiline
ACTH	Cilazapril	Félodipine	Lisuride	Ondansétron	Sennoside
Adrénaline	Cimétidine	Fentanyl	Lopéramide	Oxatomide	Serenoa repens
Alfentanil	Ciprofloxacine	Fer (*)	Loratadine	Oxazépam	Sufentamil
Alfuzosine	Cisapride	Finastéride	Lorazépam	Oxybate de sodium	Sulbutiamine
Alimémazine	Citalopram	Flécaïmide	Losartan	Oxybuprocaine	Sulindac
Amfépramone	Clarythromycine	Flucytosine	Maprotiline	Oxytocine	Téicoplanine
Amiloride	Clidinium bromure	Flumazénil	Méclofénoxate	Pancuronium	Ténoxicam
Amitriptyline	Clobenzorex	Flunitrazépam	Mélatonine	Paroxétine	Terbutaline
Amlodipine	Clomipramine	Fluorouracil	Méquitazine	Péfloxacine	Terfénadine
Amoxapine	Clonazépam	Fluoxétine	Metformine	Pénicillamine	Tétracaïne
Amoxicilline	Clozapine	Fluphénazine	Méthotrexate	Pénicilline G	Thiocolchicoside
Amphotéricine B	Codéine	Flutamide	Métoclopramide	Perhexiline	Thiopropérazine
Aptocaïne	Colistine	Fosfomycine	Métopimazine	Perindopril	Thyroxine
Aténolol	Corticoides	Fosinopril	Métoprolol	Perphénazine	Tianeptine
Atracurium	Cyamémazine	Furosémide	Midazolam	Péthidine	Timolol
Atropine	Cyproheptadine	Gallamine	Minaprine	Phénoépéridine	Tocophérol (alpha)
Azathioprine	Deslanoside	Ganciclovir	Minocycline	Phloroglucinol	Triamitérène
Bénazépril	Dexchlorphéniramine	Gentamicine	Minoxidil	Pinavérium (bromure)	Trihexyphénidyle
Bensérazide	Diacéréine	Glucagon	Misoprostol	Pipotiazine	Trimébutine
Bêta-alanine	Diazoxide	Granisétron	Mitomycine	Piracétam	Trimétazidine
Bétaxolol	Dibécalcine	Guanéthidine	Molsidomine	Piroxicam	Trinitrine
Bézafigbraté	Diclofénac	Guanfacine	Morphine	Pivampicilline	Tropatépine
Bléomycine	Diflunisal	Halopéridol	Moxisylyte	Pizotifène	Vaccins
Bromazépam	Digitoxine	Héparine	Naftazone	Prazosine	Vancomycine
Bromure	Digoxine	Heptaminol	Naftidrofuryl	Prifinium (bromure)	Vecuronium (bromure)
Buflomédil	Diltiazem	Hydrochlorothiazide	Nalbuphine	Pristinamycine	Vérapamil
Buprénorphine	Diphénhydramine	Imipramine	Naloxone	Probucof	Vitamines
Butacaïne	Diphénoxylate	Indométacine	Naproxène	Procaïne	Yohimbine
Butylhyoscine	Dipyridamole	Indoramine	Néfopam	Produits de contraste	Zopiclone

Important : la majorité des drogues médicamenteuses ci-dessus a été testée sur un modèle animal. Les drogues « interdites » le seront aussi formellement que possible. Mais ne pas hésiter à nous contacter en cas de problème.
(*) : Sauf cas particulier, nous consulter. En italique gras : classe médicamenteuse.

Tableau III. – Diagnostic biochimique des différentes porphyries hépatiques aiguës.

		Urines			Selles			Enzyme et déficit attendu
		Pré	U	C	U	C	P	
Porphyrie aiguë	1	+++	++	+	++	+		PBGD/50 % (GR)
	2	++						
Coproporphyrie héréditaire	1	+++	++	+++	++	+++	+	Copro'oxydase/50 % (lymphocytes)
	2	+		+		++		
Porphyrie variegata	1	+++	++	+++	+	++	+++	Proto'oxydase/50 % (lymphocytes)
	2	+				+	++	

1 : en crise ; 2 : en rémission ; Pré : précurseurs ; ALA : acide delta-aminolévulinique ; PBG : porphobilinogène ; U : uroporphyrine ; C : coproporphyrine ; P : protoporphyrine ; GR : globule rouge ; PBGD : porphobilinogène désaminase.

Le but de ce traitement est avant tout de restaurer le pool d'hème intracellulaire. Cette restauration permet de ramener rapidement l'activité de l'ALA-synthétase à la normale et de baisser de façon concomitante les précurseurs accumulés. L'administration d'hème-arginate (Normosang®) pendant 4 jours en perfusion intraveineuse permet d'obtenir une amélioration spectaculaire en 48 à 72 heures, tant sur un plan clinique que biologique. L'efficacité de l'hème-arginate est d'autant plus importante qu'il est utilisé précocement. En revanche, si des complications

neurologiques sont apparues, l'hème-arginate est inefficace. Plus de 700 crises ont été ainsi traitées en 10 ans, avec une réduction significative de la durée moyenne d'hospitalisation (3,5 jours contre 21 jours avant 1986) [4].

● **Dépistage des porteurs asymptomatiques et prévention des crises aiguës**

Du fait de la faible pénétrance des trois porphyries hépatiques aiguës, les sujets présymptomatiques

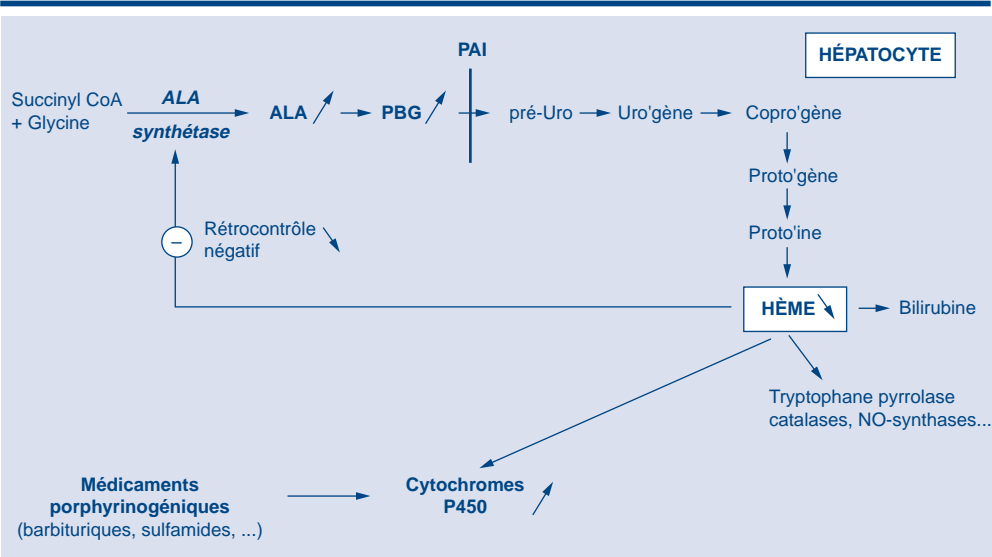
représentent la majorité des porteurs des gènes mutés correspondants. Ils n'ont pas en général d'anomalies urinaires ou fécales caractéristiques et leur détection dans le cadre d'une enquête familiale ne peut donc être réalisée de façon satisfaisante que par le dosage

La crise aiguë de porphyrie : risques d'une absence de diagnostic
✓ **Précipiter l'apparition d'une atteinte neurologique grave par :**
– la chirurgie exploratrice intempestive et dangereuse (anesthésiques porphyrinogéniques...) ;
– un diagnostic psychiatrique abusif (histrionisme...) ;
– des traitements inadaptés de la douleur (antalgiques porphyrinogéniques).
✓ **La paralysie respiratoire est à redouter, et la constatation de signes neurologiques impose une hospitalisation d'urgence en service de réanimation.**

Tableau II. – (suite) Médicaments et porphyries hépatiques (octobre 1997).

Interdits					
Acide méfénamique	Buzépine	Doxépine	Ifosfamide	Oxétorone	Spironolactone
Acide nalidixique	Captopril	Econazole	IMAO	Oxybutynine	Succinimide
Acide pipémidique	Carbamazépine	Énalapril	Isoniazide	Paracétamol	Sulfamides
Acide piromidique	Céfaclor	Enflurane	Isradipine	Pentamidine	Sulpiride
Acitrétine	Céfuroxime	Ergotamine + dérivés	Kétamine	Pentazocine	Sultopride
Adrafinil	Chloramphénicol	Érythromycine	Kétoconazole	Pentoxifylline	Sumatriptan
Alcool	Chlormézanone	Étamsylate	Lidocaïne	Phénacétine	Tamoxifène
Alizapride	Chloroquine (*)	Éthenzamide	Lincomycine	Phénazone	Témazépam
Allopurinol	Cibenzoline	Éthosuximide	Loflazépate d'éthyle	Phénobarbital	Terbinafine
Alminoprofène	Ciclétanine	Étidocaïne	Loprazolam	Phénylbutazone	Tétrazépam
Alprazolam	Ciprofibrate	Étifoxine	Lodapine	Phénytoïne	Théophylline
Alvérine	Citalopram	Étomidate	Mébévérine	Pipampérone	Thioridazine
Ambroxol	Clindamycine	Famotidine	Médifoxamine	Piribédil	Tiadénol
Amidopyrine	Clobazam	Fenfluramine	Méfloquine (*)	Pravastatine	Tiapride
Amineptine	Clofibrate	Fénofibrate	Méphénésine	Prazépam	Ticlopidine
Aminoglutéthimide	Clométhiazole	Fénoprofène	Mépi vacaïne	Prilocaine	Tilbroquinol
Amiodarone	Clomifène	Fenoverine	Méprobamate	Primidone	Tilquinol
Amisulpride	Clonidine	Fenspiride	Mesna	Probénécide	Tinidazole
Amobarbital	Clorzé pate (dipotassique)	Flavoxate	Méthyl dopa	Progabide	Tolbutamide
Androgènes	Clotiazépam	Floctafénine	Méthyl ergométrine	Progestatifs	Toloxatone
Articaïne	Cyclophosphamide	Fluconazole	Métronidazole	Proguanil	Tramadol
Astémizole	Cyprotérone	Fluméquine	Mexilé tine	Propafénone	Trazodone
Baclofène	Danazol	Flunarizine	Miansérine	Propanthéline (bromure)	Triazolam
Barbituriques	Dapzone	Flurbiprofène	Miconazole	Pyrazinamide	Triméthadione
Benfluorex	Denoral®	Fluvoxamine	Moclobémide	Pyrrocaïne	Trimipramine
Benzbromazoner	Dexfenfluramine	Gemfibrozil	Nifédipine	Quinapril	Tritoqualine
Benzylthiouracile	Dextromoramide	Glibenclamide	Nitrazépam	Quinine + dérivés	Urapidil
Bépridil	Dextropropoxyphène	Griséofulvine	Nitrendipine	Ramipril	Valproate de sodium
Bétahistine	Diazépam	Halofantrine	Nizatidine	Ranitidine	Valpromide
Bipéridène	Dihydralazine	Halothane	Noramidopyrine	Rilmenidine	Véralipride
Bisoprolol	Dimenhydrinate	Hydantoïnes	Nordazépam	Roxithromycine	Vigabatrine
Bromocriptine	Disopyramide	Hydralazine	Œstrogènes	Simvastatine	Viloxazine
Bupivacaïne	Disulfirame	Hydroxyzine	Œstro-progestatifs	Sertraline	Vinburnine
Buspirone	Dosulépine	Ibuprofène	Ornidazole	Sotalol	Zolpidem

Centre français des porphyries. Pr Yves Nordmann, Pr Jean-Charles Deybach. Hôpital Louis-Mourier, 92701, Colombes Cedex. Tél : 01 47 60 63 31 - Fax : 01 47 60 67 03 ou consulter notre serveur Minitel : 36 17 code AFARP. Important : la majorité des drogues médicamenteuses ci-dessus a été testée sur un modèle animal. Les drogues « interdites » le seront aussi formellement que possible. Mais ne pas hésiter à nous contacter en cas de problème. (*) : Sauf cas particulier, nous consulter. En italique gras : classe médicamenteuse.



2 Schéma d'accumulation des précurseurs (acide delta-aminolévulinique [ALA] et porphyrinobilinogène [PBG]), sous l'action de médicaments porphyrinogéniques, chez un sujet atteint de porphyrie aiguë intermittente (PAI). Le « blocage enzymatique » de la chaîne de biosynthèse de l'hème, s'il est associé à l'augmentation des cytochromes P450 par des médicaments inducteurs, provoque une baisse de l'hème intracellulaire suivie d'une « dérégulation » de l'activité de l'ALA-synthétase. Il en résulte une accumulation d'ALA et de PBG, responsable de la crise aiguë.

de l'activité enzymatique spécifique (tableau III). Les sujets porteurs présentent en moyenne un déficit d'activité d'environ 50 %, en accord avec leur statut d'hétérozygote pour le gène muté.

Ce dépistage est évidemment primordial car il permet d'assurer une prévention efficace des crises aiguës en mettant en garde les sujets présymptomatiques contre les facteurs déclenchants : jeûne, alcool,

Tableau IV. – Traitement à l'hôpital d'une crise aiguë de porphyrie sans complication.

- **Supprimer la cause**
Médicaments porphyrinogéniques, alcool, infection intercurrente
- **Calmer l'anxiété du malade**
Chlorpromazine (Largacil®) 50 à 100 mg/24 h
- **Traiter efficacement la douleur**
Péthidine (Dolosal®) 1/2 ampoule en sous-cutané 6 à 8/24 h ou morphine
- **Apport calorique important**
Hydrates de carbone 400 g/24 h (sérum glucosé : G5 1 L + G10 2 L/24 h)
- **Traitement étiopathogénique : hème-arginate (Normosang®)**
1 ampoule (3 à 4 mg/kg) par jour pendant 4 jours (protocole spécifique)

infections, stress, mauvaise hygiène de vie et surtout médicaments porphyrinogéniques. Des données expérimentales sur la porphyrinogénicité des médicaments sont obtenues chez l'embryon de poulet in ovo « sensibilisé » (porphyrie latente par inhibition chimique de la synthèse de l'hème)^[1]. Ces données permettent de dresser une liste constamment actualisée et accessible des médicaments autorisés ou interdits chez les porteurs du trait d'une des porphyries hépatiques (tableau I).

CONCLUSION

Les porphyries hépatiques aiguës ne peuvent être ignorées du praticien généraliste : la symptomatologie

clinique est souvent banale et peu évocatrice, mais les erreurs diagnostiques et surtout thérapeutiques peuvent être catastrophiques. Le diagnostic des crises aiguës est biologique et doit être facile à réaliser en pratique. La conduite à tenir et le traitement en milieu

hospitalier sont bien codifiés. Il faut souligner l'importance primordiale de la prévention, notamment par la recherche des porteurs présymptomatiques dans les familles atteintes. C'est d'abord au praticien qu'incombera la tâche de faciliter cette recherche.

Jean-Charles Deybach : Professeur des Universités, praticien biologiste des Hôpitaux, centre français des porphyries, Inserm U409, service de biochimie et biologie moléculaire, hôpital Louis-Mourier, 178, rue des Renouillers, 92701 Colombes cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Deybach JC. Porphyries hépatiques aiguës : classification, diagnostic, traitement et prévention. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0335, 1999, 5 p

RÉFÉRENCES

[1] Deybach JC, Puy H, Nordmann Y. Porphyries hépatiques et médicaments. *Gastroentérol Clin Biol* 1994 ; 18 : 348-353

[2] Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordmann Y. The porphyrias. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. *The metabolic basis of inherited disease*. New York : Mc Graw-Hill, 1995 ; 2 : 2103-2159

[3] Nordmann Y. Les porphyries héréditaires humaines. In : Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N eds. *Hépatologie clinique*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1993 : 974-985

[4] Nordmann Y, Puy H, Deybach JC. Traitement des porphyries hépatiques aiguës en crise par l'hème-arginate (Normosang®). *Méd Chir Dig* 1995 ; 24 : 167-169

PRÉVENTION DES MALADIES INFECTIEUSES

E BOUVET

Le médecin généraliste doit jouer un rôle essentiel dans l’initiation des actions de prévention et l’information de la population.

La prévention repose sur des principes généraux d’hygiène et des actions médicalisées ciblées : vaccinations contre certaines infections et chimioprophylaxies adaptées à des risques définis.

Le comportement préventif du patient est fortement induit par son médecin dont la conviction est indispensable à la transmission du message.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

La prévention des maladies infectieuses est la conséquence d’actions très diffuses. Certaines, probablement les plus importantes, sont situées très en amont et concernent avant tout l’environnement. Elles ne sont pas médicales et n’ont pas pour objectif spécifique la prévention de l’infection. Il s’agit des actions d’hygiène alimentaire, hydrique, l’évacuation et l’élimination des déchets, le développement de l’usage unique, les toilettes, l’hygiène de l’habitat, etc. Toutes ces actions, qui évoluent de pair avec l’élévation du niveau de vie, ont un impact sur le risque infectieux qu’ils réduisent notablement. Il est probable que leur efficacité préventive est plus importante que les actions « médicales » spécifiques dont nous parlerons plus loin.

Les actions de prévention « médicales » visent à protéger chaque individu contre des risques infectieux bien définis.

Les principales consistent en des actions de vaccination, de désinfection et de chimioprophylaxie. Ces dernières font en général l’objet de recommandations officielles ou d’obligations définies par le ministère chargé de la santé.

VACCINATIONS

La vaccination, ou immunisation des individus vis-à-vis de tel ou tel antigène infectieux, peut être généralisée ou faire l’objet d’une prescription spécifique liée à un risque particulier, lié au terrain, à la situation, à un contexte géographique. Dans le cas d’une vaccination généralisée, les conséquences sont non seulement la protection de l’individu, mais aussi une protection de « masse » par modification de l’épidémiologie de la maladie cible.

Le principe de la vaccination est de permettre à l’organisme d’acquérir un système de défense proche, sinon identique à celui qui est conféré par la

maladie naturelle. Dans la plupart des cas, la nature de la protection est une immunité humorale ; elle est donc mesurable en théorie. Seul le BCG confère une immunité à médiation cellulaire dont la présence est attestée par le test cutané tuberculinique.

● Nature des vaccins et réponse immunitaire

Il existe quatre types de vaccins.

Vaccins vivants atténués

- Viraux : poliomyélitique oral, rougeole, rubéole, oreillons, fièvre jaune.
- Bactériens : vaccin BCG.

Vaccins inactivés tués

- Bactériens : vaccin coquelucheux entier (ou cellulaire).
- Viraux : poliomyélite injectable, hépatite A, grippe.

Fractions antigéniques purifiées

- Polyosidiques : pneumocoque, méningocoque, typhoïde, *Haemophilus*.
- Fraction purifiée : antigène HbS du vaccin hépatite B.

Anatoxines (toxines détoxifiées)

- Anatoxine diphtérique.
- Anatoxine tétanique.

Lors de la primovaccination, il est souvent nécessaire de pratiquer plusieurs injections pour obtenir un taux d’anticorps suffisant pour être protecteur. C’est le cas des vaccins inactivés, des fractions et des anatoxines. Les anticorps qui apparaissent en premier sont des immunoglobulines (Ig) M puis des IgG lors des injections ultérieures. Les vaccins viraux vivants provoquent en général dès la première injection une réponse suffisante en anticorps.

Pour de nombreux vaccins inactivés, le taux d’anticorps baisse progressivement en quelques années sans rappel vaccinal. Celui-ci est nécessaire pour renforcer et prolonger la protection, grâce à

une élévation importante et durable du taux des anticorps spécifiques. Le contact avec l’agent infectant naturel peut permettre aussi dans certains cas d’entretenir l’immunité postvaccinale.

● Politique vaccinale

La politique de vaccination d’une région du monde ou d’un pays, est définie au niveau de l’Organisation mondiale de la santé (OMS) et du ministère chargé de la santé pour atteindre des objectifs vis-à-vis des maladies cibles. Ces objectifs sont établis en prenant en compte la situation épidémiologique du pays, ses caractéristiques économiques, ses priorités et ses possibilités d’intervention au niveau des populations. L’OMS Europe a établi des objectifs en 1993.

- La rougeole (en l’an 2000, il ne doit plus y avoir de décès par rougeole et l’incidence de la maladie doit être inférieure à 1 pour 100 000) ;
- La diphtérie (il ne doit plus y avoir de diphtérie en l’an 2000) ;
- La rubéole congénitale (plus de rubéole congénitale) ;
- Les oreillons (plus d’oreillons autochtones) ;
- La poliomyélite (plus de poliomyélite autochtone) ;
- Le tétanos néonatal (plus de cas en 1995).

La France a adopté les objectifs de l’OMS et a inclus dans son programme national de vaccinations la lutte contre la coqueluche, les infections à *Haemophilus influenzae*, la tuberculose de l’enfant et l’hépatite B.

Il existe en France un Comité technique des vaccinations (CTV) depuis 1985. Cet organisme, composé de personnalités scientifiques compétentes, de représentants de l’administration de la Santé (agence du médicament, direction de la Sécurité sociale, ministère de la Défense) et de représentants des centres de référence concernés, doit proposer au ministre de la Santé, la mise en œuvre de mesures concernant la politique vaccinale. Il travaille en collaboration avec le Conseil supérieur d’hygiène publique pour élaborer le calendrier vaccinal annuel et organiser les campagnes de

Tableau I. – Calendrier vaccinal recommandé en France (1996-1997).		
Dès le premier mois	BCG	La vaccination BCG précoce est réservée aux enfants vivant dans un milieu à risques. La vaccination par le BCG doit être pratiquée avant l'entrée en collectivité. L'épreuve tuberculinique doit être pratiquée 3 à 12 mois plus tard.
À partir de 2 mois	Diphtérie, tétanos, polio, coqueluche Haemophilus influenzae b Hépatite B première injection	Le vaccin polio injectable est recommandé, surtout pour les primovaccinations, en réservant le vaccin polio oral pour des situations épidémiques ou en rappel.
3 mois	Diphtérie, tétanos, polio, coqueluche Haemophilus influenzae b Hépatite B deuxième injection	
4 mois	Diphtérie, tétanos, polio, coqueluche Haemophilus influenzae b Hépatite B troisième injection	
À partir de 12 mois	Rougeole, oreillons, rubéole	La vaccination associée rougeole, oreillons, rubéole est recommandée de façon indiscriminée pour les petits garçons et les petites filles . La vaccination contre la rougeole doit être pratiquée plus tôt, à partir de 9 mois, pour les enfants vivant en collectivité, suivie d'une revaccination 6 mois plus tard en association avec les oreillons et la rubéole . En cas de menace d'épidémie dans une collectivité d'enfants, on peut vacciner tous les sujets supposés réceptifs de plus de 9 mois. La vaccination immédiate peut être efficace si elle est faite moins de 3 jours après le contact.
16-18 mois	Diphtérie, tétanos, polio, coqueluche Haemophilus influenzae b premier rappel Hépatite B quatrième injection	Lors du premier rappel, on peut, si nécessaire, faire en un site d'injection séparé la vaccination associée rougeole, oreillons, rubéole .
Avant 6 ans	BCG	La vaccination par le BCG doit être pratiquée pour l' entrée en collectivité . L'épreuve tuberculinique doit être pratiquée 3 à 12 mois plus tard.
6 ans	Diphtérie, tétanos, polio deuxième rappel Rougeole, oreillons, rubéole	La vaccination associée rougeole, oreillons, rubéole est recommandée chez les enfants n'ayant pas encore été vaccinés . L'entrée à l'école est une bonne occasion de vacciner éventuellement le même jour que pour diphtérie, tétanos, polio et/ou BCG .
11-13 ans	Diphtérie, tétanos, polio troisième rappel Rougeole, oreillons, rubéole Hépatite B BCG	Pour tous les enfants, garçons et filles, non vaccinés et n'ayant pas eu la maladie, en primovaccination ou en deuxième injection pour les enfants vaccinés , soit une injection de rappel si la vaccination complète a été pratiquée dans l'enfance, soit un schéma complet (en trois ou quatre injections). Les sujets aux tests tuberculiniques négatifs, vérifiés par intradermoréaction , sont vaccinés ou revaccinés ⁽¹⁾ .
16-18 ans	Diphtérie, tétanos, polio quatrième rappel Rubéole pour les jeunes femmes non vaccinées Epreuve tuberculinique suivie du BCG en cas de négativité	La vaccination contre la rubéole est recommandée, par exemple lors d'une visite de contraception ou prénuptiale ; la sérologie préalable et postvaccinale n'est pas utile. Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante (premier mois) et d'éviter toute grossesse dans les 2 mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique. Si la sérologie prénatale est négative ou inconnue , la vaccination doit être pratiquée immédiatement après l'accouchement, avant la sortie de la maternité .
18-60 ans	Tétanos, polio Hépatite B Rubéole	Tous les 10 ans Tous les 5 ans (uniquement en cas de situation à risque) Pour les femmes non vaccinées et non immunisées jusqu'à 45 ans
À partir de 70 ans	Vaccination antigrippale Tétanos, polio	Annuelle Tous les 10 ans

⁽¹⁾ Après deux vaccinations par le BCG réalisées par voie intradermique, les sujets qui ont une intradermoréaction à la tuberculine négative sont considérés comme ayant satisfait aux obligations vaccinales. (polio : poliomyélite).

vaccination. Il réunit régulièrement les fabricants de vaccins pour être informé des perspectives nouvelles et les aviser de la politique vaccinale.

● **Législation vaccinale**

Certaines vaccinations sont obligatoires en France pour la population générale, en application d'une loi (article 1 du code de la Santé publique). Il s'agit des vaccinations antitétanique, antidiphtérique, poliomyélitique chez le petit enfant et du BCG avant l'âge de 6 ans. Les obligations, qui sont anciennes, ne prévoient pas les rappels ni les vaccinations de l'adulte. Il existe par ailleurs des obligations vaccinales pour le personnel de santé (article L10). Elles concernent les vaccinations diphtérie, tétanos, poliomyélite, hépatite B et fièvre typhoïde pour les personnels de laboratoire.

L'essentiel de la politique vaccinale et des recommandations est énoncée dans le calendrier vaccinal qui est publié chaque année par le Conseil supérieur d'hygiène publique sur avis du CTV. Les vaccinations recommandées dans le calendrier officiel sont remboursées par la Sécurité sociale.

Le calendrier vaccinal 1996-1997 est reproduit sur le tableau I.

● **Contre-indications vaccinales**

Les contre-indications aux vaccinations sont très limitées. La plupart des vaccinations ne présentent pas de contre-indication. Certaines sont temporaires comme la grossesse pour les vaccins vivants et, chez l'enfant, tout épisode infectieux aigu fébrile fait retarder la vaccination pour ne pas ajouter une nouvelle cause de fièvre. Les vaccins

viraux vivants ne doivent pas être administrés en cas de déficit immunitaire congénital ou acquis ni en cas de grossesse, sachant que leur administration malencontreuse ne doit pas faire interrompre la grossesse. De plus, une allergie vraie aux protéines de l'œuf est une contre-indication formelle mais rarissime au vaccin grippal et au vaccin contre les oreillons. Le BCG est contre-indiqué en cas de déficit de l'immunité cellulaire. Le vaccin coquelucheux cellulaire est contre-indiqué en cas d'encéphalopathie évolutive, convulsivante ou non, et lorsqu'une forte réaction à type de fièvre supérieure à 40 °C, convulsion, état de choc, est survenue lors d'une injection antérieure. Dans le cas de l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), il n'existe pas de contre-indication pour les vaccins tués, les

anatoxines, ni les vaccins polysidiques qui sont parfois indiqués. Pour les vaccins vivants, les contre-indications dépendent de l'état immunitaire et l'indication doit être posée par une équipe spécialisée.

Les effets secondaires doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance, comme pour tout médicament.

● **Principaux vaccins**

Diphtérie

La généralisation de la vaccination dans l'enfance a conduit à la disparition presque totale de la maladie en France depuis 15 ans. Une couverture vaccinale très élevée est nécessaire pour éviter la survenue d'une épidémie en France à partir d'éventuels cas importés. En effet, des épidémies sont possibles et se déroulent actuellement en Russie, Ukraine, Géorgie et en Algérie. La vaccination est obligatoire chez l'enfant. La primovaccination consiste en trois injections à 1 mois d'intervalle avec un rappel 1 an plus tard. Les seuls vaccins disponibles en France sont des **associations** : Tétracoq®, D.T. Vax®, DT Coq®, DTCP, contenant 30 UI et une association à faible concentration, DT bis qui doit être utilisée chez l'adulte pour éviter les réactions anaphylactiques.

Tétanos

Le tétanos est devenu rare en France, responsable d'une trentaine de cas chaque année chez des personnes âgées non vaccinées ou très anciennement. Le vaccin est une **anatoxine**. Les vaccins disponibles sont monovalents (Tétavax) ou associés, adsorbés ou non adsorbés. Les vaccins non adsorbés (DT bis, TP Pasteur, T Polio®, DT Polio®, DTP Pasteur) sont moins immunogènes que les vaccins adsorbés (DT Vax®, DT Coq®, DTCP, Tétracoq®). La vaccination est obligatoire chez l'enfant de moins de 18 mois, chez les militaires et chez les professionnels de santé. La primovaccination comporte trois doses à 1 mois d'intervalle et un rappel 1 an plus tard. Chez l'adulte non vacciné, la primovaccination comporte deux doses à 1 mois d'intervalle et un rappel 1 an plus tard. Des rappels tous les 10 ans sont ensuite nécessaires. Les effets secondaires sont rarissimes et très mineurs, à type de réaction douloureuse locale et de fièvre modérée. Il n'y a pas de contre-indication. La vaccination peut être débutée ou effectuée en rappel en association avec les Ig spécifiques en cas de blessure à risque chez un sujet non vacciné ou dont le dernier rappel remonte à plus de 10 ans.

Poliomyélite

Depuis 1990, aucun cas de poliomyélite autochtone n'a été rapporté en France. Il existe un risque très faible (1 pour 1 million de doses) de poliomyélite par virus vaccinal après vaccination orale. Un cas associé au vaccin a été rapporté en France depuis 1982. Le risque de poliomyélite est donc pratiquement nul en France mais persiste dans certaines régions du monde : Afrique, Amérique du sud, notamment. La mise à jour de la vaccination est donc nécessaire avant un voyage dans ces pays. Il existe deux vaccins disponibles : le vaccin inactivé, injectable par voie sous-cutanée ou intramusculaire, et le vaccin oral, préparé avec les trois types de virus vivant atténué. Le vaccin inactivé est recommandé en France et se pratique en primovaccination sous

forme de trois injections à 1 mois d'intervalle et rappel 1 an plus tard puis tous les 5 ans jusqu'à 21 ans. Chez l'adulte, il est recommandé de vacciner tous les 10 ans et en cas de voyage en zone d'endémie. Il n'existe aucune contre-indication, ni aucun effet secondaire au vaccin injectable.

Coqueluche

La transmission du bacille de Bordet et Gengou, *Bordetella pertussis*, agent de la coqueluche, persiste en France, comme le montrent des études épidémiologiques récentes. La contagiosité de l'infection est importante et la transmission peut se faire vers des nourrissons non vaccinés de moins de 6 mois qui sont à risque de forme grave. Cette inversion de la courbe épidémique (petit enfant et adulte) conduit à proposer une injection de rappel dans l'enfance. Le vaccin utilisé actuellement est un vaccin cellulaire « à germes entiers », très réactogène. Il est rarement utilisé isolément (Vaxicoq®) ; il est en général associé aux vaccins diphtérique et tétanique (DT Coq®) et poliomyélite (Tétracoq® ou DTCP), voire pentavalent associé en plus à l'*Haemophilus* (Pentacoq®). Les effets secondaires à type de réactions locales avec induration, érythème et douleur sont observés dans 30 à 60 % des cas. La fièvre est très fréquente, supérieure ou égale à 39 °C ; il est donc recommandé de prescrire systématiquement un antipyrétique pendant 48 heures après la vaccination. Les convulsions fébriles sont la conséquence de la fièvre et ne laissent pas de séquelles. Les contre-indications que sont les encéphalopathies évolutives et les fortes réactions antérieures (fièvre supérieure à 40 °C, convulsions, cris persistants plus de 48 heures) sont définitives. En revanche, s'il existe une infection évolutive, en particulier respiratoire, il vaut mieux différer la vaccination. Le vaccin cellulaire est très efficace mais les anticorps protecteurs diminuent très rapidement et ne sont plus décelables après l'âge de 12 ans avec le calendrier actuel. De futurs vaccins « acellulaires », mieux tolérés et plus immunogènes, permettront des rappels tardifs.

BCG

Le BCG est un vaccin vivant comportant un isolat de *Mycobacterium bovis* dont la virulence a été atténuée par 230 passages sur pomme de terre biliée glycinée. Le vaccin distribué en France contient de 200 000 à 1 000 000 d'unités de germes reviviscibles pour une **dose vaccinante de 0,1 mL**. Chez le **nourrisson de moins de 1 an**, la **dose** recommandée est de **0,05 mL**. La méthode vaccinante de référence est l'injection intradermique à la partie postéroexterne du bras, à l'union de tiers moyen-tiers supérieur. Cependant, chez le nourrisson, la voie intradermique est difficile et la technique de multipuncture avec une bague plastique est très largement utilisée, malgré l'impossibilité de quantifier la dose administrée. La réponse au vaccin BCG est contrôlée par l'évaluation de l'hypersensibilité retardée après intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine. Le diamètre est de l'ordre de 15 mm chez les écoliers et de 10 mm lorsque la vaccination a été faite chez le nourrisson. La technique de la vaccination et des tests cutanés par voie intradermique est difficile, nécessitant des personnes entraînées. Le BCG est obligatoire en France chez l'enfant scolarisé et les personnels de santé en cas de test tuberculinique négatif.

Rougeole-oreillons-rubéole (ROR)

Ces trois infections présentent des caractéristiques communes : elles sont responsables de maladies infectieuses de l'enfance, très contagieuses et considérées comme « obligatoires » jusqu'à une période récente. La transmission se fait par voie respiratoire ; l'expression clinique est assez caractéristique et aiguë, les complications sont rares mais parfois graves. Elles sont éradicables par la vaccination généralisée car le réservoir est purement humain. En dehors de l'aspect économique, la prévention vaccinale de la rougeole est justifiée par le risque d'encéphalite aiguë et de panencéphalite subaiguë sclérosante, plus tardive ; pour la rubéole, la vaccination vise à protéger les femmes enceintes de la rubéole congénitale ; les oreillons se compliquent de méningites ourliennes et surtout d'orchites, particulièrement chez l'adolescent et l'adulte, qui peuvent laisser des séquelles ; ces complications justifient la vaccination généralisée.

Les vaccins sont des vaccins vivants atténués qui s'administrent par voie sous-cutanée ou intramusculaire en une seule injection. L'immunité postvaccinale est prolongée, au moins 15 ans, probablement 20 ans pour les trois vaccins.

Chaque vaccin peut être administré seul ou associé. La triple vaccination ROR est recommandée en France chez l'enfant de 12 à 18 mois, mais elle peut être pratiquée à tout âge.

Le **vaccin rougeole** doit être pratiqué plus tôt, à **9 mois**, chez l'enfant en collectivité (crèche) ; dans ce cas, il faut faire un **rappel entre 15 et 18 mois** sous la forme du **vaccin triple**. Le vaccin contre la **rubéole** est fait chez les filles **de 11 à 13 ans**, en primovaccination ou en revaccination, et chez les femmes non immunisées (femmes en âge de procréer et après l'accouchement chez les femmes séronégatives pour la rubéole). Pour les **oreillons**, il est souhaitable de vacciner les enfants qui n'ont pas fait la maladie, particulièrement avant l'entrée à l'école. Chaque vaccin est habituellement bien toléré.

Haemophilus influenzae b

Les infections à *Haemophilus influenzae* b sont fréquentes et graves chez les nourrissons et les jeunes enfants avant 5 ans. Le vaccin protège des méningites purulentes mais pas des otites qui sont le plus souvent dues à des souches non capsulées. Il peut être associé dans le même conditionnement que le Tétracoq® sous forme de **Pentacoq®**. Il est recommandé **avant 6 mois** en trois injections à 2, 3 et 4 mois, associées au Tétracoq® (Pentacoq®) puis un **rappel à 18 mois**. S'il est fait après 6 mois, deux injections suffisent, une seule après 1 an. La tolérance est bonne. Les contre-indications sont absentes.

Hépatite B

L'hépatite B représente l'un des problèmes de santé publique les plus importants au monde en raison des risques d'hépatite fulminante mais surtout d'infection chronique avec évolution vers la cirrhose et le cancer du foie. La maladie se transmet par voie

sanguine et surtout sexuelle et par voie maternofoetale. La vaccination est maintenant incluse dans le calendrier vaccinal français ; elle est recommandée **chez le petit enfant** à partir de l'âge de **2 mois** en trois ou quatre injections et chez le **préadolescent entre 11 et 13 ans**. Il existe un dosage à 10 µg pour l'enfant de moins de 15 ans. La présentation à 20 µg est réservée à l'adulte. Cette stratégie est destinée à obtenir une couverture vaccinale élevée chez l'adolescent et le jeune adulte qui débute une vie sexuelle. Il a en effet été montré que la transmission sexuelle chez les jeunes était prédominante dans les pays occidentaux. L'autre groupe à risque est représenté par les professionnels de santé chez qui la vaccination contre l'hépatite B est obligatoire depuis 1991. Le vaccin est bien toléré et efficace mais il existe 4 à 10 % de sujets non répondeurs. Il s'agit le plus souvent d'adultes de plus de 40 ans chez qui une quatrième injection peut être indiquée. Le vaccin ne présente aucune contre-indication. Chez le nouveau-né de mère porteuse chronique de l'antigène HbS, il existe un schéma de vaccination commencé le jour de la naissance, associée à l'injection d'Ig spécifiques anti HbS le même jour puis selon un schéma identique à celui du calendrier.

Hépatite A

Depuis 10 ans, dans les pays industrialisés, le risque d'être infecté dans l'enfance est devenu très faible ce qui rend la plupart des adultes jeunes réceptifs à la maladie ; celle-ci est très bénigne et le plus souvent asymptomatique chez l'enfant et provoque un ictere dans plus de 80 % des cas chez l'adulte qui peut être la victime d'une hépatite fulminante dont le pronostic reste gravissime. Les évolutions chroniques sont absentes. La vaccination consiste en l'**injection intramusculaire de deux doses**, à 1 mois d'intervalle, suivie d'un rappel 6 à 12 mois plus tard. Il n'existe pas de contre-indication. Les indications actuelles sont relativement limitées ; elles concernent les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie et les sujets professionnellement exposés, employés du secteur alimentaire et personnels d'entretien des réseaux d'eaux usées. La protection est obtenue 1 mois après la première injection.

Pneumocoque

Les infections à *Streptococcus pneumoniae* (pneumonies et méningites) sont fréquentes et graves, surtout chez le nourrisson et les personnes âgées dans les pays industrialisés et chez l'enfant dans les pays en développement. Les autres groupes à risque sont les splénectomisés, les drépanocytaires, les sujets infectés par le VIH. Le vaccin est un polysaccharide purifié contenant les antigènes capsulaires des 23 sérotypes les plus fréquents dans les infections. Le vaccin doit être injecté en **une seule injection par voie sous-cutanée ou intramusculaire**. Le rappel ne doit pas être effectué avant 5 ans pour éviter le risque de phénomène d'Arthus, sauf chez les aspléniques chez qui l'intervalle entre les vaccins doit être de 3 ans. En cas de splénectomie, le vaccin doit être fait 15 jours avant l'intervention si possible.

Méningocoque

Le méningocoque est responsable de 30 % des cas de méningite purulente en France et de la majorité des cas chez l'enfant. Cependant, entre 50 et 60 % des cas sont dus au sérotype B qui n'est

pas couvert par le vaccin actuellement disponible. Le vaccin contient les polysaccharides purifiés de la capsule de *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A et C. Ce dernier sérotype a été en progression ces dernières années et se complique plus souvent d'un purpura fulminans et d'un décès, que les autres sérogroupes. Le vaccin s'administre en **une injection intramusculaire ou sous-cutanée**. Il est conseillé de ne l'utiliser qu'après l'âge de 18 mois pour des raisons d'efficacité. Le rappel est à 3 ans chez l'enfant, 5 ans chez l'adulte. Les indications concernent les militaires appelés du contingent, les sujets en contact avec un cas d'infection méningococcique A ou C en association avec la chimioprophylaxie et chez les voyageurs se rendant dans une zone où sévit une épidémie de méningites à méningocoque A.

Fièvre typhoïde

La septicémie à *Salmonella typhi* ou *paratyphi* A ou B à point de départ digestif définit la fièvre typhoïde dont le risque en France est devenu faible. La plupart des cas sont importés. Le vaccin actuellement disponible ne protège pas contre les infections à *S paratyphi* A et B. Le rappel doit être fait tous les 3 ans. L'indication principale est le voyage en zone d'endémie. Il est obligatoire chez les personnels de laboratoire d'analyse médicale.

Grippe

La grippe est une infection respiratoire aiguë très contagieuse et qui évolue par épidémies automnohivernales annuelles. Le réservoir de virus est constitué par les enfants chez qui la maladie est souvent paucisymptomatique. Elle peut être grave chez l'adulte âgé, surtout en raison des surinfections bactériennes. L'immunité humorale apparaît 10 à 20 jours après la vaccination et persiste environ 1 an chez les personnes âgées et un peu plus chez les sujets jeunes. Le **vaccin** doit donc être **administré chaque année** avant la période de risque épidémique, c'est-à-dire **au début de l'automne**. Les personnes à vacciner sont celles qui risquent de faire une forme grave, les personnes âgées de plus de 70 ans et les personnes atteintes de pathologie respiratoire ou cardiaque chronique et aussi celles qui risquent de disséminer l'infection : personnels de santé, enseignants. Le vaccin est habituellement bien toléré. La seule contre-indication définitive réside dans l'allergie vraie aux protéines de l'œuf.

Autres vaccins

- Le **vaccin contre la rage** est un vaccin inactivé préparé sur culture cellulaire de lignées continues Vero. Il existe deux présentations :
 - un vaccin préventif qui consiste en deux injections de 0,5 mL à 1 mois d'intervalle et un rappel 1 an plus tard puis tous les 3 ans par voie sous-cutanée ou intramusculaire ;
 - un vaccin après exposition qui se fait en six injections de 1 mL à j0, j3, j7, j14, j30, j90, éventuellement associé le premier jour à une sérothérapie.

Le vaccin préventif est réservé aux professions exposées (vétérinaires, laboratoires, éleveurs, fourrières, abattoirs, taxidermistes, garde-chasses, garde-forestiers). La vaccination postexposition est effectuée exclusivement dans les centres antirabiques agréés par le ministère de la Santé.

- La **fièvre jaune** est une arbovirose très grave, dénuée de traitement et qui sévit en Afrique entre les

15° degrés de latitude nord et sud et en Amérique entre le 10° degré de latitude nord et le vingtième degré de latitude sud. La seule arme est la vaccination. Le vaccin Stamaril® actuellement utilisé est un vaccin atténué comportant la souche Rockfeller 17D. Le vaccin ne peut être effectué que dans un centre accrédité par le ministère chargé de la santé. La vaccination doit être inscrite sur un certificat international avec la signature du centre agréé. Le vaccin est valable 10 ans. Un certificat peut être exigé par tout pays se trouvant en zone de réceptivité. Le vaccin est bien toléré. Les contre-indications sont celles d'un vaccin viral vivant et l'enfant de moins de 6 mois en raison du risque très exceptionnel de méningoencéphalite à cet âge.

■ Vis-à-vis des **encéphalites à tiques** observées en Europe centrale et en Asie et qui sont des zoonoses à flavivirus accidentellement transmises à l'homme par les tiques, il existe plusieurs vaccins disponibles en Allemagne et en Autriche (trois injections et un rappel 3 ans après et tous les 5 ans). Ce sont des vaccins inactivés.

■ Le **vaccin contre la varicelle** est un vaccin vivant (souche OKA) mis au point au Japon depuis plus de 20 ans. En France, il est réservé à l'usage hospitalier et ses recommandations sont limitées aux seuls enfants exposés au risque de forme grave en raison d'une hémopathie maligne ou d'une tumeur maligne solide, à raison de deux injections par voie sous-cutanée à 3 mois d'intervalle.

ANTISEPTIQUES ET DÉSINFECTANTS

La protection de la peau par un antiseptique prévient l'infection qui pourrait pénétrer dans l'organisme lorsque la barrière cutanée est interrompue, soit accidentellement (plaie, contusion, coupure...), soit lors d'un geste médical invasif (injection, intervention chirurgicale, prélèvement sanguin, etc). Les antiseptiques et les désinfectants ont les mêmes objectifs et ne se différencient que par le support sur lequel ils sont appliqués : milieu inerte pour les désinfectants, milieu vivant pour les antiseptiques.

L'**antisepsie** est définie selon l'Association française de normalisation (Afnor) comme une « opération au résultat momentané permettant au niveau des tissus vivants, dans la limite de leur tolérance, d'éliminer ou de tuer les micro-organismes et/ou d'inactiver les virus en fonction des objectifs fixés. Le résultat de cette opération est limité aux micro-organismes présents au moment de l'opération ». Les **antiseptiques** sont des **médicaments** selon la définition de l'article L 511 du Code de la santé publique. Les préparations antiseptiques sont donc soumises à la législation des médicaments, en particulier leur fabrication et leur délivrance doivent être assurées sous la responsabilité d'un pharmacien.

Par opposition, selon la définition Afnor, la **désinfection** est « une opération au résultat momentané permettant d'éliminer ou de tuer les micro-organismes et/ou d'inactiver les virus indésirables portés par des milieux inertes contaminés, en fonction des objectifs fixés ». Le **désinfectant n'est pas un médicament** et sa toxicité pour les tissus est importante, tandis que son efficacité sur les micro-organismes est forte. Les

Tableau II. – Tableau des principales familles d’antiseptiques et leur spectre d’activité.							
Familles	Activité germicide						
	Gram positif	Gram négatif	Mycobactéries	Moisissures	Levures	Virus nus	Virus enveloppés
Halogènes Chlorés/iodés (Dakin Cooper stabilisé®, Bé-tadine®)	+	+	+	+	+	+	+
Biguanides Chlorhexidine (Hibidil®, Hibiscrub®)	+	+	+/-	+	+/-	+	+/-
Alcool à 70°	+	+	-	+/-	+/-	+/-	+
Tensioactifs Ammoniums quaternaires	+	+/-	+/-	+	+	+/-	+
Diamidine Hexamidine (Hexomédine®)	-	-	-	-	-	-	-
Carbanilides (Septivon®, Solubacter®)	-	-	-	-	-	-	-
Dérivés mercuriels (Mercryl laurylé®)	+/-	+/-	-	+/-	+/-	+/-	+/-
Colorants (éosine, bleu de méthylène)	-	-	-	-	-	-	-

+ Le produit est efficace ; - le produit est inefficace ; +/- le produit est inconstant.
Remarques
Les dérivés mercuriels ne doivent pas être retenus du fait de nombreuses incompatibilités physicochimiques et de l’induction de résistances croisées avec les antibiotiques.
Les colorants ne doivent pas être utilisés comme antiseptiques ; leur utilisation doit être réservée aux plaies non infectées, essentiellement pour leurs propriétés tannantes et asséchantes.
L’activité sporicide est difficilement atteinte dans les conditions d’emploi d’un antiseptique, ce n’est donc pas un critère de choix du produit.

principes actifs qui sont à la base des formulations commercialisées sont souvent communs aux antiseptiques et aux désinfectants. Ils relèvent d’une douzaine de familles seulement et sont de découverte assez ancienne. En pratique, l’application de ces produits doit se faire après lavage de la peau pour les antiseptiques et nettoyage du matériel pour les désinfectants. De plus, il ne faut pas mélanger ni appliquer successivement des produits de familles différentes. Les principales familles d’antiseptiques et de désinfectants avec leur spectre d’activité sont indiqués sur le tableau II.

PRÉVENTION DES INFECTIONS NOSOCOMIALES

Les infections nosocomiales, ou infections acquises à l’hôpital, concernent 5 à 10 % des patients hospitalisés. Le risque s’est accru avec l’évolution des pratiques médicales de plus en plus invasives et le recrutement de patients de plus en plus vulnérables à l’infection. La prévention des infections nosocomiales s’inscrit dans une démarche globale de qualité des soins. Elle est le fruit d’une politique raisonnée dont le Comité de lutte contre les infections nosocomiales (Clin) est le promoteur. Elle repose sur une vigilance quotidienne dans l’organisation des soins et le respect des bonnes pratiques d’hygiène. Ces pratiques sont facilitées par l’élaboration et la diffusion de recommandations et de protocoles écrits.

Les actions de prévention doivent être régulièrement évaluées dans leur efficacité et leur application par la surveillance des infections nosocomiales qui doit être organisée dans tout établissement hospitalier. La surveillance générale comporte pour l’ensemble des services au minimum

Pour prévenir les infections nosocomiales, les actions du Clin concernent particulièrement :

- ✓ l’hygiène de base ;
- ✓ la sécurité des gestes à haut risque d’infection (sondage urinaire, cathétérisme sanguin, intervention chirurgicale, ventilation assistée, endoscopie...) ;
- ✓ la sécurité des produits à haut risque d’infection (produits injectables, produits d’alimentation, produits d’alimentation entérale et parentérale, eau et alimentation...) ;
- ✓ la sécurité des zones à haut risque d’infection (blocs opératoires, réanimations...) ;
- ✓ les techniques de désinfection et de stérilisation des matériels de soins.

une enquête de prévalence un jour donné et la surveillance des bactéries multirésistantes.

ANTIBIOPROPHYLAXIE ANTI-INFECTIEUSE

La prévention des maladies infectieuses repose sur des critères de fréquence, la notion de terrain à risque, la gravité potentielle de l’infection à prévenir et la disponibilité d’une molécule anti-infectieuse efficace et bien tolérée. Les indications des antibioprophylaxies ont connu un important

développement au cours des dernières années, en grande partie lié au nombre croissant de sujets immunodéprimés et au développement du concept de prévention.

● Antibioprophylaxie antituberculeuse

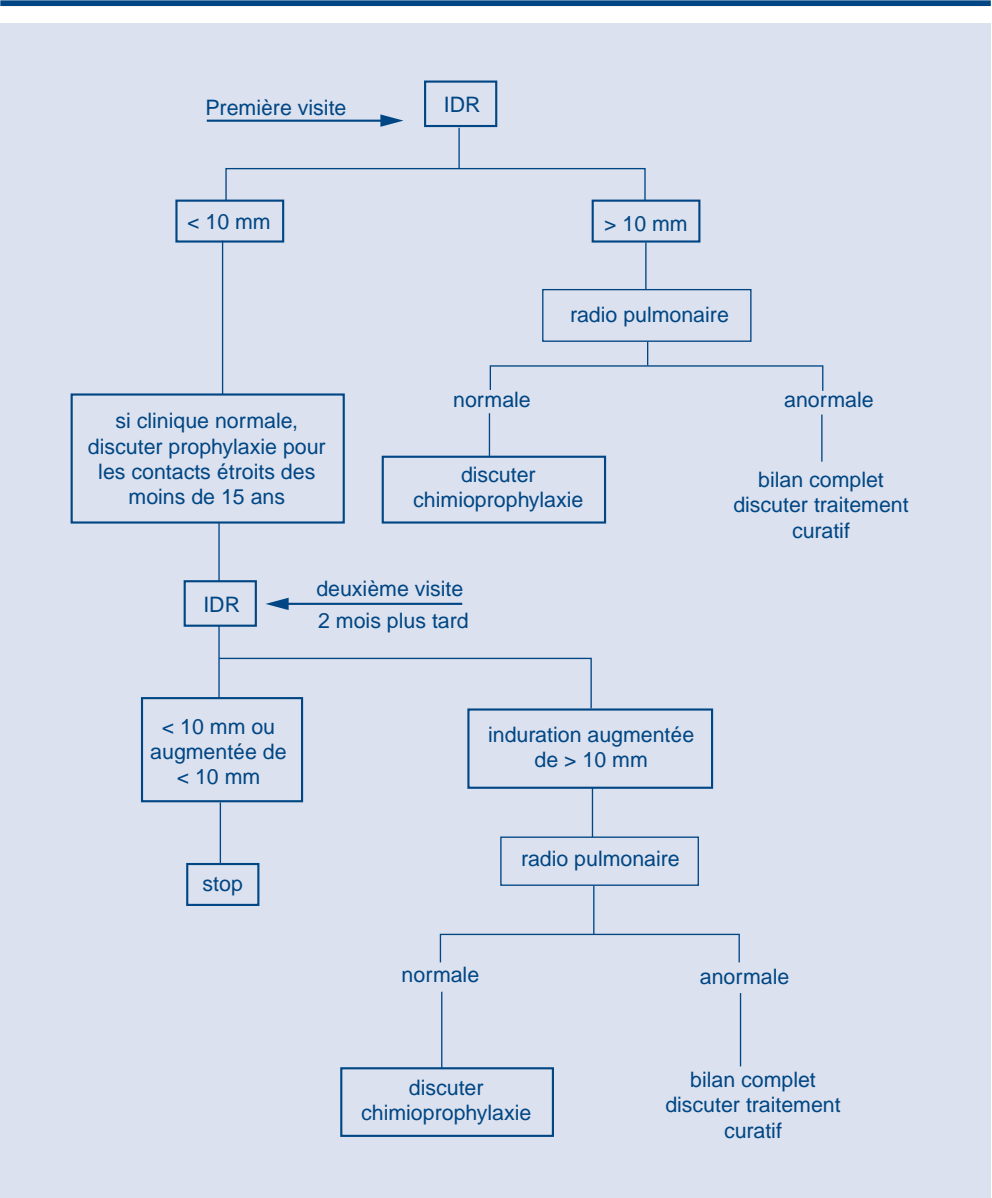
L’antibioprophylaxie de la tuberculose repose sur le fait de pouvoir identifier, dans une population donnée, les sujets infectés par le bacille de la tuberculose. L’Intradermoréaction (IDR) est habituellement proposée comme moyen d’identification des sujets infectés par *Mycobacterium tuberculosis*, à risque donc de développer une tuberculose-maladie.

Chez les sujets immunocompétents, les indications de la prophylaxie de la tuberculose reposent sur l’IDR témoignant d’une infection tuberculeuse. La figure 1 présente la conduite à tenir en fonction de l’IDR.

Pour les sujets infectés par le VIH, la prophylaxie antituberculeuse doit être proposée à ceux qui ont une IDR positive à la tuberculine (> 5 mm d’induration).

Chez les sujets immunocompétents, 6 mois d’isoniazide permettent une diminution du nombre de cas de tuberculose-maladie de 50 à 65 % après 6 mois de traitement prophylactique, et de 75 % après 12 mois. La dose habituellement proposée est de 5 mg/kg/j ou de 15 mg/kg deux fois par semaine, pendant 6 mois. Le problème principal des traitements prophylactiques prolongés est le risque de mauvaise observance. **L’association isoniazide-rifampicine pendant 3 mois s’est avérée aussi efficace que l’isoniazide en monothérapie pendant 6 mois.**

Chez les sujets infectés par le VIH, l’isoniazide administrée pendant 12 mois diminue la fréquence de la tuberculose-maladie. L’association



1 Conduite à tenir devant une notion de contact avec un patient tuberculeux.
IDR : intradermoréaction.

rifampicine-pyrazinamide pendant 2 mois serait équivalente aux 6 mois d'isoniazide.

● **Antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse**

En France, environ 1 300 cas d'endocardite infectieuse sont recensés chaque année, avec une mortalité de l'ordre de 20 %.

Le principal moyen de prévention reste l'hygiène buccodentaire. La majorité des greffes endocarditiques sont secondaires à des bactériémies d'origine dentaire. Chez les patients à risque d'endocardite infectieuse, des soins dentaires adaptés doivent être entrepris.

Les cardiopathies à haut risque sont les valvulopathies, les prothèses valvulaires, les cardiopathies congénitales cyanogènes et les antécédents d'endocardite infectieuse. Tout patient présentant une cardiopathie à risque d'endocardite infectieuse doit obligatoirement recevoir une prophylaxie antibiotique lors des gestes l'exposant à

une bactériémie. Le tableau III résume les principaux gestes nécessitant une antibioprophylaxie et le schéma antibiobitique à proposer.

● **Antibioprophylaxie des infections à *N meningitidis***

Les infections à *N meningitidis* restent fréquentes en France, avec environ 1 000 cas par an de méningite à méningocoque et une mortalité de l'ordre de 8 à 25 %. La mortalité du purpura fulminans est de 42 à 50 %. Il existe une augmentation du nombre de cas en hiver et une prédominance masculine est régulièrement notée.

La fréquence de cas secondaires à partir d'un cas index reste extrêmement faible, de l'ordre de 1 %. Il faut donc, tout en restant vigilant, dédramatiser la situation et rassurer l'entourage d'un cas index. La chimioprophylaxie doit être conseillée aux personnes ayant eu un contact étroit.

La **rifampicine** est la molécule actuellement recommandée, à la dose de **600 mg deux fois par jour pour les adultes**, ou **20 mg/kg/j en deux prises**

pour les enfants de plus de 1 mois, ou 10 mg/kg/j en deux prises pour les nouveau-nés. La chimioprophylaxie doit être poursuivie pendant 48 heures. Les patients traités par des bêta-lactamines pour une infection à méningocoque gardent en fin de traitement un portage nasopharyngé de *N meningitidis*. Avant la sortie de l'hôpital, le patient doit recevoir 2 jours de rifampicine aux doses énoncées.

● **Antibioprophylaxie de la diphtérie**

Les indications de l'antibioprophylaxie de la diphtérie sont simples. Tout sujet ayant été en contact avec un patient présentant une infection à *Corynebacterium diphtheriae* doit recevoir une vaccination par le toxoïde et une antibioprophylaxie si sa vaccination remonte à plus de 5 ans. La recherche de *C diphtheriae* doit être faite systématiquement chez tous les sujets contacts (prélèvement pharyngé) et tous les porteurs doivent recevoir une antibioprophylaxie, quel que soit leur statut vaccinal. En prophylaxie, les drogues habituellement proposées sont l'**amoxicilline** et l'**érythromycine**, aux doses curatives (**100 à 150 mg/kg/j** et **40 à 50 mg/kg/j**, respectivement) pendant 7 à 14 jours.

● **Antibioprophylaxie de la grippe**

La vaccination, malgré les difficultés liées aux variations antigéniques des souches épidémiques, permet de limiter le risque d'infections chez les personnes jeunes ou économiquement actives, diminuant ainsi l'absentéisme professionnel, et de protéger efficacement les populations à risque de développer des formes graves.

L'antibioprophylaxie par amantadine et rimantadine est complémentaire des indications de la vaccination mais n'est efficace que sur le virus Influenza A.

● **Antibioprophylaxie du paludisme**

La fréquence du paludisme d'importation est actuellement de moins de 3 000 cas par année en France. Les cas de paludisme autochtone en France restent exceptionnels et marginaux (transmission de paludisme à proximité des aéroports). Le développement de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux divers antipaludéens utilisés en prophylaxie et l'élargissement des zones géographiques dans le monde où cette résistance a été signalée obligent à des modifications régulières des conseils de prophylaxie antipaludéenne.

La prévention du paludisme repose sur l'indispensable prescription d'une chimioprophylaxie adaptée, mais aussi sur la prévention des piqûres par les moustiques, par le port de vêtements appropriés, l'emploi d'insectifuges, et la diminution du risque par limitation des expositions aux heures de piqûres (entre le coucher et le lever du soleil).

La résistance de *P falciparum* à la chloroquine et aux autres antipaludéens divise les zones impaludées en trois.

Zone 1 (pas de chloroquinorésistance)

Elle comporte :
– en Afrique, le Cap vert et l'Égypte ;
– en Amérique, le nord de l'Argentine, le Belize, le sud de la Bolivie, le Costa Rica, le Guatemala, Haïti, le Honduras, le Mexique (région du Chiapas), le Nicaragua, l'est du Paraguay, les zones côtières et andines du Pérou, la République dominicaine, El Salvador et le nord du Panama ;

Tableau III. – Prophylaxie de l’endocardite infectieuse.		
Gestes	Type d’intervention	Antibioprophylaxie
Bucco-dentaires	Détartrage et soins parodontaux superficiels, extractions, toute intervention endodontale (prothèses sur dents dépulpées, implants et chirurgie parodontale sont déconseillés si haut risque d’endocardite)	En externe (faible risque) : — amoxicilline 3 g per os dans l’heure avant le geste Si allergie aux bêtalactamines : clindamycine 600 mg ou pristinamycine 1 g per os (en pédiatrie : amoxicilline 75 mg/kg, clindamycine 15 mg/kg, pristinamycine 25 mg/kg) En milieu hospitalier (ou haut risque) : — amoxicilline 2 g IV sur 30 min dans l’heure avant l’intervention et 1 g per os 6 heures après Si allergie aux bêtalactamines : vancomycine 1 g IV en perfusion de 1heure ou téicoplanine 400 mg IV directe ; pas de deuxième dose (en pédiatrie : amoxicilline 50 mg/kg avant et 25 mg/kg plus tard ; vancomycine 20 mg/kg, maximum 1 g)
ORL Anesthésie	Amygdalectomies, adénoïdectomies, intubation oro-ou nasotrachéale	Amoxicilline 2 g IV sur 30 min dans l’heure avant l’intervention et 1 g per os 6 heures après Si allergie aux bêtalactamines : vancomycine 1 g IV en perfusion de 1heure ou téicoplanine 400 mg IV directe ; pas de deuxième dose (en pédiatrie : amoxicilline 50 mg/kg avant et 25 mg/kg plus tard ; vancomycine 20 mg/kg, maximum 1 g)
Chirurgie ou interventions digestives	Dilatations œsophagiennes, traitements de l’œsophage au laser, sclérose des varices œsophagiennes, colonoscopies et rectosigmoïdoscopies en cas de lésion cancéreuse, interventions digestives potentiellement infectées. Si haut risque : colonoscopies, rectosigmoïdoscopies et cholangiorétrogrades.	Amoxicilline 2 g en perfusion de 30 min, plus gentamicine 1,5 mg/kg en perfusion de 30 min ou IM, et 6 h plus tard amoxicilline 1 g per os Si allergie aux bêtalactamines : vancomycine 1 g IV en perfusion de 1 heure ou téicoplanine 400 mg IV directe, plus gentamicine 1,5 mg/kg en perfusion de 30 min ou IM ; pas de deuxième dose (en pédiatrie : amoxicilline 50 mg/kg avant et 25 mg/kg per os 6 heures plus tard ; gentamicine 2 mg/kg, maximum 80 mg ; vancomycine 20 mg/kg maximum 1 g)
Chirurgie ou interventions urogénitales	Manœuvres instrumentales urétéropyélocalicielles, interventions et biopsies sur la prostate et les voies urinaires. Si haut risque : lithotripsies.	Amoxicilline 2 g en perfusion de 30 min, plus gentamicine 1,5 mg/kg en perfusion de 30 min ou IM, et 6 heures plus tard amoxicilline 1 g per os Si allergie aux bêtalactamines : vancomycine 1 g IV en perfusion de 1 heure ou téicoplanine 400 mg IV directe, plus gentamicine 1,5 mg/kg en perfusion de 30 min ou IM ; pas de deuxième dose (en pédiatrie, amoxicilline 50 mg/kg avant et 25 mg/kg per os 6 heures plus tard ; gentamicine 2 mg/kg, maximum 80 mg ; vancomycine 20 mg/kg, maximum 1 g)

ORL : oto-rhino-laryngologie ; IM : voie intramusculaire ; IV : voie intraveineuse.

- en Asie, le sud de l’Azerbaïdjan et le sud du Tadjikistan ;
- au Moyen-Orient, l’Iran (sauf le sud-est) et l’Iraq.

Dans les pays de la zone 1, il faut proposer la **Nivaquine® 100 mg/j** ou **300 mg en une prise deux fois par semaine**, à débiter la veille du départ et à poursuivre 4 semaines après avoir quitté la zone à transmission de paludisme.

Zone 2 (existence de chloroquinorésistance)

- Elle inclut :
- en Afrique, l’Afrique du Sud (Natal et Transval), le Bénin, le Botswana, le Burkina Fasso, la Côte d’Ivoire, la Gambie, le Ghana, la Guinée, la Guinée-Bissau, le Liberia, Madagascar, le Mali, la Mauritanie, la Namibie, le Niger, le Sénégal, la Sierra Leone, la Somalie, le Tchad et le Togo ;
 - en Asie, l’Afghanistan, le Bhoutan, l’Inde, l’Indonésie, la Malaisie, le Népal, le Pakistan, les Philippines et le Sri Lanka ;
 - au Moyen-Orient, l’ouest de l’Arabie Saoudite, les Émirats Arabes Unis, le sud-est de l’Iran, l’Oman et le Yémen.

Dans les pays de la zone 2, le schéma proposé est **Nivaquine® 100 mg** plus **proguanil 200 mg** (Savarine®) **en une seule prise journalière** au cours d’un repas. Elle doit être débutée la veille du départ et poursuivie 4 semaines après le retour.

Zone 3 (fréquence importante de chloroquinorésistance et risque de multirésistance)

- La zone 3 comporte :
- en Afrique, presque l’ensemble de l’Afrique subsaharienne, avec les pays suivants : Angola, Burundi, Cameroun, Comores, Congo, Djibouti, Érythrée, Éthiopie, Gabon, Guinée équatoriale, Kenya, Malawi, Mayotte, Mozambique, Nigeria, Sao Tome et Principe, Ouganda, République Centrafricaine, Rwanda, Soudan Swaziland, Tanzanie, Zaïre, Zambie, Zimbabwe ;
 - en Amérique, le nord de la Bolivie, l’Amazonie brésilienne et péruvienne avec les vallées du versant oriental de la cordillère des Andes du Pérou, de l’Équateur et de la Colombie, le Venezuela, la Guyana, la Guyanne française, le Surinam, le sud du Panama ;

- en Asie, le Bangladesh, le Cambodge, la Chine (Yunnan et Hainan), le Laos, le Myanmar, la Thaïlande (zones frontalières) et le Vietnam ;

- en Océanie, les Îles Salomon, l’Indonésie (Irian Jaya), la Papouasie, la Nouvelle-Guinée et le Vanuatu.

La chimioprophylaxie à proposer en zone 3 est fonction de la durée du séjour. Pour les **séjours inférieurs à 3 mois**, soit l’association **Nivaquine-Paludrine®** comme pour la zone 2, soit la **méfloquine un comprimé par semaine**, à commencer 10 jours avant le départ afin de tester la tolérance au médicament, et à poursuivre 2 semaines après le retour. Pour les **séjours de plus de 3 mois**, la méfloquine n’est plus conseillée, et il faut prescrire **Nivaquine-Paludrine®** comme pour la zone 2. Pour la Thaïlande (régions frontalières avec le Myanmar et le Cambodge), la prescription de **doxycycline 100 mg/j**, débutée la veille du départ et à poursuivre 4 semaines après le retour, peut remplacer la méfloquine.

● **Antibioprophylaxie chez les sujets infectés par le VIH**

La prophylaxie primaire des infections opportunistes doit être proposée aux sujets infectés par le VIH en fonction des CD4 circulants, quel que soit par ailleurs le stade de la maladie (sida ou non) et la prophylaxie secondaire ou traitement d'entretien à tous ceux ayant présenté une infection opportuniste.

La prophylaxie primaire de la **pneumocystose pulmonaire** doit être débutée si les CD4 sont inférieurs à 200/mm³ (ou inférieurs à 20 %). Elle a prouvé son efficacité. Le **cotrimoxazole** Bactrim® Forte, un comprimé trois fois par semaine, ou faible, un comprimé par jour, semble le meilleur choix en terme d'efficacité et de coût. Cependant, il est grevé de 30 à 50 % d'effets indésirables et un nombre important d'arrêts de traitement par intolérance. Le deuxième choix est la **dapsone** (Disulone®) 50 mg par jour, pratiquement aussi efficace que le cotrimoxazole et avec 25 à 40 % d'effets indésirables. L'allergie croisée cotrimoxazole-dapsone est de l'ordre de 35 %. Le troisième choix

est l'**administration mensuelle d'aérosols de pentamidine**, moins efficaces et surtout plus onéreux. En revanche, la tolérance en est excellente.

La prophylaxie primaire de la **toxoplasmose** cérébrale est débutée simultanément avec celle de la pneumocystose pulmonaire compte tenu de l'activité anti-*Toxoplasma* du cotrimoxazole et de la dapsone. Les schémas proposés sont donc les mêmes, et leur efficacité a été bien établie. La **pyriméthamine** 50 mg par semaine est habituellement associée à la **dapsone**. En prophylaxie secondaire, l'importance et la fréquence des effets indésirables aux molécules habituellement employées (Adiazine® et clindamycine) obligent souvent soit à des monothérapies par pyriméthamine, 25 à 50 mg par jour, soit à l'emploi de nouvelles molécules, notamment la clarithromycine.

La prophylaxie primaire des mycobactérioses atypiques connaît un grand essor, avec le développement de la rifabutine et la clarithromycine. Elle est débutée chez les sujets avec moins de 100 CD4/mm³. Elle a prouvé une diminution du nombre d'infections disséminées à *M avium* et une amélioration de la survie des patients.

● **Antibioprophylaxie peropératoire**

Les indications de la prophylaxie peropératoire ainsi que ses modalités ont été précisées dans une récente conférence de consensus. Signalons ici que ses indications sont complémentaires de celles de la prévention de l'endocardite infectieuse chez les sujets à risque. Il est indispensable de respecter les schémas proposés et leurs indications, et les écarts à la règle doivent rester l'exception.

● **Autres**

Certaines indications d'antibiotiques sont proches d'une antibioprophylaxie. C'est le cas de la décontamination digestive sélective en réanimation ou chez les sujets neutropéniques. D'autres sont à mi-chemin entre une antibiothérapie curative et une prophylaxie ; c'est le cas des antibiothérapies de courte durée proposées aux traumatisés graves et qui permettent une nette diminution du nombre de complications infectieuses, ou de l'antibioprophylaxie prescrite après morsure de chien ou de chat pour éviter le développement des pasteurelloses.

Elisabeth Bouvet : Médecin des Hôpitaux, professeur des Universités, clinique de réanimation des maladies infectieuses, hôpital Claude-Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : E Bouvet. Prévention des maladies infectieuses. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0230, 1998, 8 p

R É F É R E N C E S

[1] Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Calendrier vaccinal 1995. <i>BEH</i> 1995 ; 2 : 5-6	[5] Direction Générale de la Santé. Guide des vaccinations. CTV, 1994
[2] Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Actualisation des recommandations sanitaires pour les voyageurs. <i>BEH</i> 1994 ; 23 : 101-104	[6] Schwoebel V, Hubert B, Desenclos JC. Quel dépistage conduire auprès des personnes en contact avec un cas de tuberculose ? <i>Med Mal Infect</i> 1995 ; 25 : 377-383
[3] Dauphin A, Mazin CH. Les antiseptiques et les désinfectants. Pharmascopie, soins et thérapie. Paris : Arnette, 1994	
[4] De Cock KM, Grant A, Porter JD. Preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected persons: international recommendations, research and practice. <i>Lancet</i> 1995 ; 345 : 833-836	

PRINCIPALES URGENCES ABDOMINALES : QUELLES INVESTIGATIONS ?

F MENEGAUX

Les urgences abdominales sont dominées par la douleur. Seulement un malade sur cinq souffrant d'une douleur abdominale aiguë a une pathologie nécessitant une intervention chirurgicale en urgence. Il faut donc éliminer une pathologie médicale par un interrogatoire minutieux et un examen clinique rigoureux, aidés d'examen complémentaires au moindre doute afin de diminuer le nombre de laparotomies inutiles.

© Elsevier, Paris.

DOULEUR ABDOMINALE AIGUË

Le problème principal est celui de la douleur abdominale isolée ou prédominante. Il s'agit d'un symptôme qui ne doit être ni négligé, ni traité à l'aveugle dans le but de soulager un malade qui est souvent très demandeur. La décision de suivre le patient sous simple traitement médical associé à une surveillance ambulatoire, ou de l'adresser en milieu hospitalier, dépend de l'expérience du médecin praticien. Cependant, **une douleur abdominale aiguë révélant une lésion organique dans 20 % des cas**, le moindre doute impose un avis chirurgical, aidé, éventuellement, de quelques examens complémentaires.

● Examen clinique du malade vu en urgence pour douleur abdominale aiguë

Interrogatoire

Il est fondamental. Il s'attache à préciser les antécédents médicochirurgicaux, une notion de prise médicamenteuse (corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, anticoagulants), ou de traumatisme abdominal, même éloigné. Il détermine les caractéristiques de la douleur abdominale, la date de son apparition, son siège initial, ses irradiations, son caractère évolutif, son intensité, les facteurs déclenchants ou de soulagement, et l'existence d'épisodes douloureux identiques, mais moins intenses, dans les semaines ou les mois précédents. Enfin, il recherche des signes d'accompagnement : fièvre, frissons, sensation de malaise, nausées, vomissements, diarrhée ou constipation récentes, hémorragie digestive, troubles mictionnels.

Mesures

Température rectale, pouls radial et pression artérielle sont mesurés.

Inspection du patient

Elle précise son état général, l'aspect de ses conjonctives (pâleur, subictère), et de sa langue, son état de conscience, et recherche un faciès altéré, ou des sueurs. L'inspection de l'abdomen recherche une cicatrice abdominale, un météorisme sous la forme

d'une distension globale ou localisée de l'abdomen, des mouvements péristaltiques (ondulations) sous la peau chez les sujets maigres, et apprécie la mobilité de la paroi abdominale lors des mouvements respiratoires.

Palpation

Elle doit être douce et débute à l'endroit le moins douloureux, après s'être réchauffé éventuellement les mains. Elle recherche une masse abdominale, une douleur provoquée, que l'on peut parfois déclencher par la décompression brutale de l'abdomen à distance, une défense sous la forme d'une réaction pariétale douloureuse à la palpation douce de l'abdomen qui reste dépressible, ou une contracture, contraction douloureuse, permanente et invincible des muscles de la paroi abdominale antérieure. La présence d'un ou de plusieurs de ces signes est en faveur d'une pathologie organique, surtout s'il y a une correspondance avec la douleur spontanée. On doit en préciser la localisation exacte, et, lorsque les signes sont diffus, le siège où ils sont maximaux. La palpation est complétée par l'examen des orifices herniaires.

Percussion

Elle recherche deux signes : la disparition de la matité préhépatique (pneumopéritoine), qui se recherche en position demi-assise, et la matité des flancs (épanchement liquidien intrapéritonéal abondant), chez un malade en décubitus dorsal.

L'absence de ces deux signes ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'épanchement intrapéritonéal (aérique ou liquidien).

Auscultation

Elle recherche un souffle vasculaire et des bruits hydroaériques. En cas d'obstruction intestinale, ceux-ci sont augmentés, et s'il existe un iléus paralytique, ils sont diminués ou inexistants.

Toucher rectal

Il apprécie la consistance, la sensibilité et le volume de la prostate chez l'homme, la présence de selles dans l'ampoule rectale, recherche une tumeur anorectale ou une hémorragie digestive basse, et permet la palpation du cul-de-sac de Douglas, qui est perçu à bout de doigt, à la face antérieure du rectum,

en faisant pousser le malade. C'est le seul élément de l'examen clinique qui donne un accès direct au péritoine (par l'intermédiaire de la paroi rectale). Il doit rechercher une douleur, une sensation de tension (bombement du cul-de-sac), ou des nodules, témoignant d'une carcinose péritonéale.

Toucher vaginal

Il est systématique devant tout syndrome douloureux abdominopelvien chez la femme. Il recherche une douleur à la mobilisation utérine, une hémorragie utérine, des leucorrhées, et il apprécie la taille de l'utérus et l'état des annexes.

Bandelette urinaire

Elle est systématique (leucocyturie, hématurie, nitrites, glycosurie, cétonurie).

Au terme de cet examen clinique, la décision d'adresser ou non, en urgence, le malade en milieu hospitalier, doit être prise. Dans un certain nombre de cas, l'impression clinique est suffisante pour prendre cette décision. Ailleurs, des examens complémentaires peuvent aider au diagnostic. Leur prescription doit être guidée par les conclusions de l'examen clinique (fig 1).

● Examens complémentaires

Bilan biologique

Il comprend :

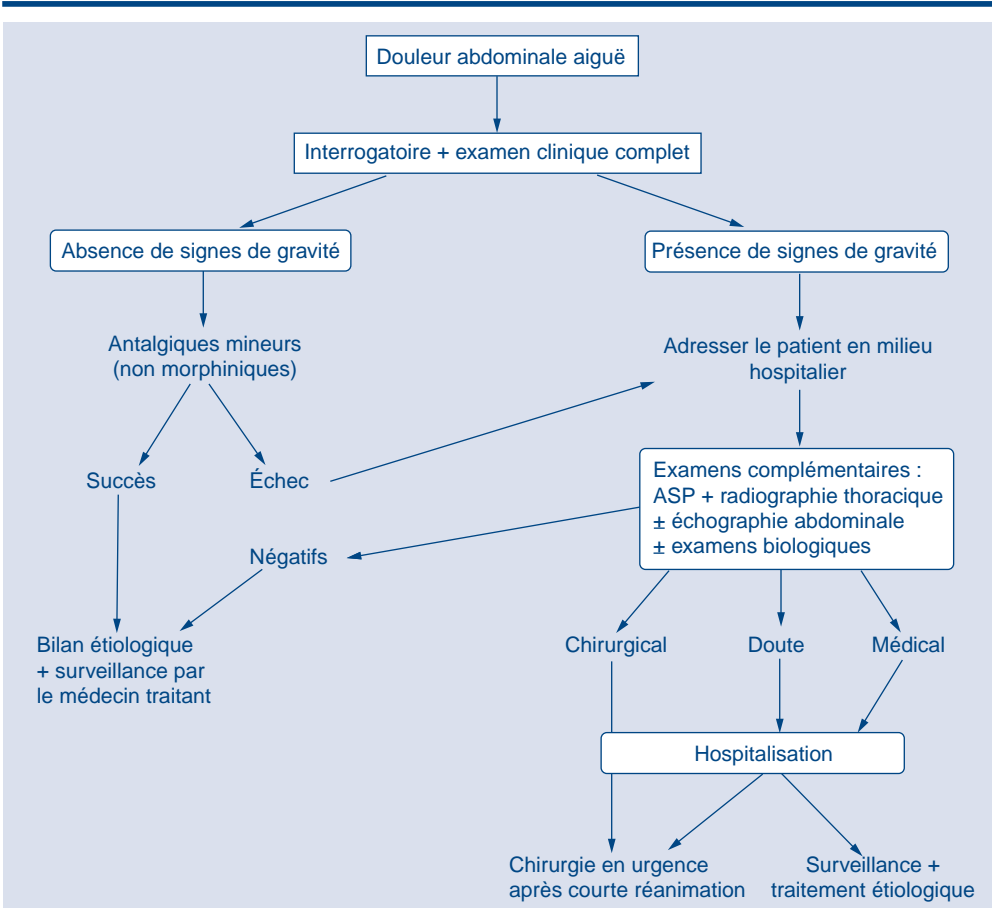
- habituellement : une numération globulaire avec formule sanguine, un ionogramme sanguin avec urée sanguine et créatininémie, une calcémie, une glycémie, une hémostase ;
- éventuellement : un bilan hépatique, une amylasémie avec amylasurie, un dosage des lactodéshydrogénases (LDH) et des créatine-phosphokinases (CPK) (avec CPK-MB), et un groupe sanguin ABO et Rhésus, avec recherche d'agglutinines irrégulières.

Électrocardiogramme

Un électrocardiogramme (ECG), systématique, devant toute douleur abdominale inexplicée, permet d'éliminer certains diagnostics non chirurgicaux, et fait partie du bilan préopératoire.

Explorations morphologiques

Elles sont le plus souvent limitées, en urgence, aux radiographies du thorax et de l'abdomen sans préparation (ASP) (après s'être assuré de l'absence



1 Conduite à tenir devant une douleur abdominale aiguë. ASP : abdomen sans préparation.

de grossesse débutante), et à une échographie abdominale. Les radiographies de l'abdomen sans préparation comprennent des clichés de face debout et de face couché, et un cliché centré sur les coupes diaphragmatiques, de face debout ou assis. D'autres radiographies, avec ou sans produit de contraste, sont parfois nécessaires. Elles ne sont demandées qu'en fonction du diagnostic évoqué cliniquement. L'échographie abdominale est très utile en urgence, mais ne peut faire cependant, à elle seule, tous les diagnostics. Il faut donc la prescrire avec modération, et surtout orienter le radiologue en fonction de l'impression clinique. Ses limites, en urgence, sont liées à l'existence d'un iléus réflexe, très fréquent, qui gêne la visualisation des organes intra- ou rétropéritonéaux, par la présence de nombreux gaz dans le tube digestif. Le scanner abdominopelvien, avec et sans injection de produit de contraste, peut être le seul examen contributif dans l'établissement de certains diagnostics, mais il nécessite le transfert du patient jusqu'au lieu de l'examen, ce qui n'est pas toujours réalisable. Les autres explorations morphologiques (urographie intraveineuse [UIV], artériographie, imagerie par résonance magnétique), sont prescrites en fonction de l'impression clinique et du résultat des autres examens complémentaires.

Si, dans la majorité des cas, une étiologie est retrouvée, chez 30 % des malades, ces douleurs vont s'amender spontanément ou après un traitement antalgique mineur, sans que l'on puisse en préciser l'origine. **Chez 20 % des malades, l'origine de la douleur nécessite une intervention chirurgicale en urgence, et chez 50 % des malades, elle est de cause médicale.** Il est donc impératif de reconnaître ces

affections médicales à expression abdominale pseudochirurgicale, afin d'éviter une laparotomie inutile (tableau I).

DOULEURS ABDOMINALES DIFFUSES

● Pathologies médicales

De nombreuses affections médicales (tableau II) peuvent avoir une expression abdominale, exclusive ou prédominante. Leur caractéristique commune est un examen physique de l'abdomen normal, dans tous les cas. Nous ne développerons que les étiologies les plus trompeuses.

Porphyrurie aiguë intermittente

Elle survient le plus souvent chez une femme jeune, en période prémenstruelle, et débute par des douleurs abdominales diffuses et violentes, associées à des vomissements et à une constipation. Il existe des signes neuropsychiques, souvent mineurs (insomnie persistante), mais parfois plus sévères (dépression, confusion, hallucinations visuelles), une tachycardie, une sudation abondante, et parfois une discrète fébricule. Il faut rechercher des urines rouges « porto », après avoir éliminé une hématurie.

Pseudoporphyries toxiques

Leur tableau est identique à celui de la porphyrie aiguë intermittente. Elles sont liées à une intoxication chronique par le sédomid, l'allysopropylacétamide, la griséofulvine, ou la chloroquine, ou à une

Tableau I. – Prévalence des douleurs abdominales aiguës chez l'adulte.

	Hommes (%)	Femmes (%)
Appendicite aiguë	30,0	23,0
Douleur non spécifique	21,7	25,3
Occlusion	7,8	8,9
Cholécystite	7,7	12,4
Perforation d'ulcère	6,5	1,6
Pancréatite	5,2	1,8
Autres diagnostics	5,1	3,4
Colique néphrétique	4,9	1,9
Poussée ulcéreuse	4,0	0,8
Salpingite	-	4,5
Grossesse extra-utérine	-	3,1
Kyste de l'ovaire	-	2,8
Péritonite	2,5	2,1
Hernie étranglée	2,3	3,7
Sigmoidite	2,1	2,0
Infection urinaire	0,2	2,7

D'après Flamant Y. Douleurs abdominales aiguës. In : Pathologie chirurgicale ; chirurgie digestive et thoracique (Tome 2). Paris : Masson, 1991 : 43-47.

intoxication accidentelle aiguë par l'hexachlorobenzène (fongicide), ou certains hydrocarbures chlorés.

Péritonites primitives

Il s'agit des péritonites primitives à bacille de Koch, *Mycobacterium avium* intracellulaire, pneumocoque, streptocoque, ou entérocoque. Les signes sont aspécifiques, avec de vagues douleurs abdominales, une légère défense, et une fébricule. Le traitement est médical, basé sur une antibiothérapie en urgence, par voie intraveineuse. On en rapproche l'ascite infectée du cirrhotique, qui, lorsque l'infection est primitive, impose un traitement médical en extrême urgence, après avoir éliminé une cause chirurgicale.

Occlusions fonctionnelles

Ce sont des occlusions du grêle, d'installation progressive, avec des douleurs abdominales modérées, un météorisme diffus et des bruits hydroaériques peu fréquents à l'auscultation. La distension intestinale est essentiellement gazeuse, sur les clichés de l'ASP. Elles surviennent dans un contexte particulier, au cours d'affections neurologiques (sclérose en plaques, syndromes radiculaires), ou psychiatriques (névroses, psychoses, neuroleptiques), dans le cadre d'affections rétropéritonéales (colique néphrétique, hématome rétropéritonéal secondaire à un traumatisme lombaire, une fracture du bassin, un tassement vertébral, ou au surdosage d'un traitement anticoagulant), ou en postopératoire (en particulier après une laparotomie ou un geste neurochirurgical).

Tableau II. – Étiologies des douleurs abdominales aiguës diffuses.

Pathologies médicales	Pathologies chirurgicales
Extra-abdominales : <ul style="list-style-type: none">- décompensation aiguë d'un diabète (acidocétose)- embolie pulmonaire- porphyrie aiguë intermittente- pseudoporphyries toxiques- saturnisme aigu- accès aigu de paludisme- hypercalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie Intra-abdominales : <ul style="list-style-type: none">- toxi-infection et intolérances alimentaires- colopathie fonctionnelle- colites inflammatoires (rectocolite ulcérohémorragique, Crohn)- maladies de système (lupus érythémateux disséminé, périartérite noueuse)- maladie cœliaque- état de manque des drogués- péritonites primitives- occlusions fonctionnelles	Occlusions aiguës organiques Péritonites aiguës généralisées Syndromes abdominaux avec état de choc et examen clinique pauvre : <ul style="list-style-type: none">- infarctus mésentérique- pancréatite aiguë- rupture rétropéritonéale d'un anévrisme de l'aorte- grossesse extra-utérine rompue- appendicite suraiguë toxique Causes diverses : <ul style="list-style-type: none">- hématome de la paroi abdominale sous anticoagulants- ischémie mésentérique chronique- douleurs abdominales au cours du sida

Tableau III. – Étiologies des occlusions aiguës organiques.

	Strangulation	Obstruction
Grêle	Bride Hernie étranglée Événtration étranglée Invagination intestinale aiguë Meckel Duplication digestive	Iléus biliaire Tumeur Bézoard Carcinose Sténose ischémique Sténose postradique Hématome intramural Tuberculose iléocaecale Crohn Ascariidiose
Côlon	Volvulus du sigmoïde Volvulus du caecum Volvulus du transverse Hernie diaphragmatique étranglée Invagination intestinale aiguë sur tumeur	Cancer colique Sigmoïdite Cancer pelvien Sténose ischémique (côlon gauche) Sténose postradique Tumeur bénigne (polype, endométriose) Fécalome Corps étranger rectal

● Pathologies chirurgicales

Occlusions aiguës organiques (tableau III)

On distingue les occlusions par strangulation et les occlusions par obstruction.

■ **Occlusions aiguës par strangulation** : elles sont caractérisées par un début brutal, une douleur intense, spasmodique au début, un choc précoce, un météorisme asymétrique, silencieux et immobile. C'est une urgence absolue, car il existe un risque de nécrose intestinale.

■ **Occlusions aiguës par obstruction** : elles ont un début plus progressif. La douleur est modérée, les

vomissements tardifs, le météorisme diffus, avec présence de bruits de lutte, et le choc est très rare.

Dans les occlusions hautes (grêle), les vomissements sont précoces, et l'arrêt du transit tardif. En revanche, dans les occlusions basses (côlon), les vomissements sont tardifs, et l'arrêt du transit précoce. Devant ce tableau clinique, il faut adresser le patient, le plus rapidement possible, en milieu hospitalier, dans le but d'effectuer des ASP qui confirmeront le diagnostic, et d'intervenir chirurgicalement en urgence, afin d'éviter une nécrose ou une perforation intestinales.

Les ASP de face, debout, font le diagnostic d'occlusion en montrant la présence de niveaux hydroaériques : pour le grêle, ils sont centraux, plus larges que hauts, sans gaz dans le côlon ; pour le côlon, ils sont périphériques, plus hauts que larges. L'ASP de face, couché, permet de préciser au mieux quel est l'intestin distendu : le plissement pariétal est circonférenciel et fin pour le grêle, la distension colique étant visualisée sous la forme d'haustrations plus ou moins espacées, non circonférencielles, avec, entre deux haustrations, des images de bosselures caractéristiques, à concavité interne pour le côlon.

■ Principales étiologies des occlusions du grêle

Occlusion du grêle par strangulation

■ **Volvulus sur bride intrapéritonéale** : il est postopératoire dans l'immense majorité des cas.

■ **Hernies étranglée, inguinale ou crurale** : elle se présente sous la forme d'une tuméfaction de l'aine douloureuse, irréductible, et non impulsive à la toux. Chez les personnes âgées, la douleur est souvent absente, et l'interrogatoire manque parfois de précision. Il faut donc considérer que toute tuméfaction inguinale, associée à une occlusion aiguë du grêle, est une hernie étranglée, jusqu'à preuve du contraire, et doit conduire à une intervention chirurgicale en urgence.

■ **Événtration étranglée** : la tuméfaction douloureuse et irréductible est située au niveau d'une cicatrice de laparotomie.

■ **Hernie interne** : située dans une fossette paraduodénale, le trou obturateur ou une fossette rétrocaecale, elle est de diagnostic le plus souvent opératoire.

Occlusion du grêle par obstruction

■ **Iléus biliaire** : son tableau associe une occlusion du grêle évoluant par paroxysmes contemporains, des épisodes de blocage du calcul, à des signes de cholécystite (douleur de l'hypocondre droit, fièvre), qui ont souvent régressé après la migration du calcul. L'ASP montre typiquement trois signes : des niveaux hydroaériques sur le grêle, une aérobillie, et une calcification arrondie dans la fosse iliaque droite.

■ **Tumeurs du grêle** : elles sont rares (3 % des tumeurs digestives). Il s'agit habituellement d'un adénocarcinome, plus rarement d'un sarcome, d'un lymphome malin non hodgkinien (actuellement souvent dans le cadre d'un sida), d'un carcinoïde, ou d'une métastase (d'un cancer du sein, par exemple). Elles sont responsables d'un syndrome de Koenig, avec douleur localisée, survenant par crises, augmentant rapidement d'intensité, et disparaissant avec des bruits hydroaériques, répétée et de fréquence croissante.

■ Principales étiologies des occlusions du côlon

Occlusion du côlon par strangulation

■ **Volvulus du sigmoïde** : (80 % des volvulus du côlon). Il survient chez un malade âgé, se plaignant d'une constipation chronique, avec la notion d'épisodes de douleurs abdominales résolutive. Un tableau d'occlusion basse s'installe rapidement, avec arrêt du transit, et douleurs abdominales modérées. Il existe un volumineux météorisme abdominal asymétrique, de la fosse iliaque gauche à l'hypocondre droit. L'ASP montre une distension sigmoïdienne majeure, sous la forme d'une énorme bulle oblique, de la fosse iliaque gauche à l'hypocondre droit (de face couché), et d'une volumineuse clarté gazeuse en « U » renversé, avec deux niveaux hydroaériques au pied des deux jambages, décalés l'un par rapport à l'autre (de face debout). Un lavement aux hydrosolubles, effectué en cas de doute diagnostique, montre une image typique d'arrêt effilé, en « bec d'oiseau », au niveau de la charnière rectosigmoïdienne. Il faut, en urgence, tenter de monter une sonde rectale (tube de Faucher), et en cas d'échec ou de complication (nécrose ou perforation), intervenir chirurgicalement.

■ **Volvulus du caecum** : il est rare. Au tableau typique d'occlusion basse, d'installation rapide, vont souvent s'associer des signes d'occlusion du grêle

Tableau IV. – Étiologies des péritonites aiguës généralisées secondaires et éléments diagnostiques.

Étiologie	Diagnostic étiologique clinique et radiologique			
	Douleur maximale	État de choc	Fièvre	Pneumopéritoine
Perforation				
Ulcère bulbaire ou gastrique Cancer de l'estomac	Épigastrique	Non	Non	Oui (souvent de petite taille)
Diverticule sigmoïdien Cancer colique gauche	Fosse iliaque gauche	Oui	Oui	Oui (volumineux)
Grêle	Centrale	±	±	Oui dans seulement 30 % des cas
Appendice	Fosse iliaque droite	Non	Oui	Non
Pyocholécyste Absès du foie	Hypocondre droit	±	Oui	Non
Pyosalpinx Kyste de l'ovaire infecté	Hypogastre	Non	Oui	Non
Diffusion				
Appendice	Fosse iliaque droite	Non	Oui	Non
Salpingite	Hypogastre	Non	Oui	Non
Ischémie digestive par strangulation	Centrale	Oui	±	Non

(lorsque la valvule de Bauhin est incontinente), avec un météorisme épigastrique et une sensation de « vide » dans la fosse iliaque droite. L'ASP de face couché montre une volumineuse bulle centrale, ou dans l'hypocondre gauche, et, de face debout, une disparition du granité caecal dans la fosse iliaque droite, avec une volumineuse image hydroaérique centrale barrant l'abdomen. Le lavement aux hydrosolubles, en cas de doute diagnostique, confirme le volvulus.

Occlusion du côlon par obstruction

■ **Cancer colique en occlusion** : il est fréquent. Une occlusion basse s'installe progressivement, chez un malade signalant depuis quelque temps des troubles du transit inhabituels, à type d'alternance d'épisodes de diarrhée et de constipation, des rectorragies ou un melaena, et une altération de l'état général. L'examen clinique met en évidence un volumineux météorisme en cadre. L'ASP montre des niveaux hydroaériques de type colique, avec distension colique parfois majeure, sa limite inférieure localisant l'obstacle dont le siège et la nature sont précisés par un lavement aux hydrosolubles, en urgence, avec une image constante sur tous les clichés, sous la forme d'une sténose irrégulière, serrée, excentrée, où la muqueuse a disparu. L'indication opératoire en urgence est formelle, surtout si le caecum est distendu sur l'ASP, avec un diamètre supérieur ou égal à 12 cm, et s'il existe des signes de souffrance caecale, avec douleur et défense de la fosse iliaque droite (risque de perforation diastatique du caecum).

■ **Occlusion sur sigmoïdite diverticulaire** : elle est rare. Il s'agit d'une occlusion colique gauche, plus ou moins fébrile, avec empâtement douloureux de la fosse iliaque gauche. L'ASP montre des niveaux hydroaériques de type colique, et le lavement aux hydrosolubles un rétrécissement du sigmoïde étendu (5-10 cm), centré, sans altération de la muqueuse, se raccordant progressivement avec le côlon sain. La coloscopie, effectuée après avoir éliminé une perforation, confirme l'absence de lésion muqueuse, mais ne peut pas toujours franchir la sténose. Le traitement est médical (rééquilibration

hydroélectrolytique, antibiotiques, antispasmodiques), ou chirurgical, en cas d'échec du traitement médical.

Péritonites aiguës généralisées

L'examen clinique, dans cette forme typique, montre une disparition de la respiration abdominale, et, à la palpation, une contracture abdominale généralisée, signe pathognomonique (ventre de bois), avec une douleur au cul-de-sac de Douglas. Les signes de choc et de déshydratation sont inconstants. La température est variable, habituellement élevée, mais peut être normale dans les péritonites chimiques à leur début.

Les examens biologiques confirment l'infection (hyperleucocytose), et évaluent la déshydratation (ionogramme sanguin).

Les examens radiologiques vont surtout s'attacher à rechercher un pneumopéritoine, qui traduit la perforation d'un organe creux, et qui impose un traitement chirurgical en urgence, sans autres explorations morphologiques. Les autres examens radiologiques (échographie, scanner, opacifications digestives avec un produit radio-opaque hydrosoluble), ne sont pratiqués qu'en cas de doute diagnostique, lorsque manque, par exemple, la contracture ou la douleur au cul-de-sac de Douglas. **Ces péritonites asthéniques sont rencontrées chez les malades âgés, chez les malades sous corticothérapie au long cours, chez les immunodéprimés (sida), et chez les paraplégiques.**

On distingue les péritonites par perforation, des péritonites par diffusion septique. Le tableau IV résume les étiologies, ainsi que les éléments cliniques et radiologiques du diagnostic.

Syndromes abdominaux avec état de choc et examen clinique pauvre

Après avoir éliminé les causes médicales et les péritonites asthéniques, cinq étiologies peuvent être responsables d'un syndrome douloureux abdominal, avec état de choc hémodynamique.

■ Infarctus mésentérique

C'est une douleur abdominale, généralisée, intense, avec état de choc, chez un malade athéromateux ou souffrant d'une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire. Parfois, dans les jours qui ont précédé, une diarrhée a été signalée. En l'examinant, on est d'emblée frappé par la discordance entre l'intensité de la douleur spontanée et du choc, et la pauvreté de l'examen clinique, qui ne retrouve qu'une légère défense généralisée, sans fièvre. Une hémorragie digestive est le plus souvent retrouvée au toucher rectal, et les bruits hydroaériques sont absents à l'auscultation abdominale (« silence sépulcral »). Si l'état du malade le permet, un échodoppler, un angioscanner, ou une artériographie des artères digestives, confirment le diagnostic, en montrant un obstacle complet à l'origine de l'artère mésentérique supérieure. L'intervention chirurgicale doit être pratiquée en extrême urgence.

■ Pancréatite aiguë

Le tableau clinique est dominé par des douleurs épigastriques, à irradiations postérieures, d'intensité rapidement croissante, jusqu'à devenir intolérables, avec recherche d'une position antalgique en antéflexion. Nausées et vomissements l'accompagnent, avec un état de choc (parfois absent en début d'évolution). L'examen clinique est également discordant avec l'intensité des signes fonctionnels, en ne retrouvant qu'une discrète défense abdominale, prédominant dans l'épigastre. L'élévation importante de l'amylasémie et de l'amylasurie est un élément important du diagnostic. Les ASP peuvent montrer une anse jéjunale distendue (« anse sentinelle »), ou une aérocolie transverse. Échographie, et surtout angioscanner pancréatiques, confirment le diagnostic. Une hospitalisation en milieu chirurgical s'impose, pour surveillance et réanimation intensive. La chirurgie n'est indiquée qu'en cas de complications de la nécrose, en particulier sa surinfection.

■ **Rupture rétropéritonéale d'un anévrisme de l'aorte abdominale**
La douleur est abdominale et dorsolombaire, brutale, avec un état de choc hémodynamique, chez un malade âgé et athéromateux. Il faut rechercher une masse abdominale battante et soufflante, prendre les pouls fémoraux et, sur les ASP, mettre en évidence des calcifications vasculaires dessinant l'anévrisme, sous forme de deux arcs à concavité interne, en avant du rachis lombaire. Le diagnostic est confirmé par l'échographie et le scanner. L'intervention chirurgicale, en extrême urgence, est impérative pour stopper l'hémorragie.

■ **Grossesse extra-utérine rompue**
Le diagnostic est évoqué chez une femme jeune signalant un retard de règles avec douleur, ayant débuté dans le pelvis, puis ayant rapidement diffusé à tout l'abdomen, associée à un état de choc hémorragique. Le toucher vaginal met en évidence une masse latéro-utérine sensible. Le dosage des bêta-hCG plasmatiques confirme la grossesse, et l'échographie pelvienne montre un utérus vide, et souvent une masse latéro-utérine. Une intervention en urgence permet un contrôle de l'hémostase.

■ **Forme suraiguë toxique de l'appendicite**
Les signes généraux dominent le tableau clinique, avec un état de choc septique sévère. Sa rareté et la pauvreté des signes abdominaux ne doivent pas faire retarder l'intervention, qui est impérative, en extrême urgence.

Causes diverses

■ **Hématome de la paroi abdominale sous anticoagulants**
Il apparaît le plus souvent au niveau des muscles grands droits de l'abdomen.

■ **Ischémie mésentérique chronique**
Véritable « claudication intermittente » de l'abdomen avec douleurs intenses survenant après les repas, diarrhée et amaigrissement, elle doit constituer un signe d'alarme et imposer des explorations vasculaires à la recherche d'une sténose de l'artère mésentérique supérieure : échodoppler, et surtout artériographie des artères digestives (valeur des clichés de profil de l'aortographie).

■ **Douleurs abdominales au cours du sida**
Elles sont fréquentes (40-90 %), liées à une infection (à germes opportunistes), ou, plus rarement, à une prolifération tumorale maligne (sarcome de Kaposi, lymphome malin non hodgkinien), ou encore à une pancréatite médicamenteuse. Les douleurs abdominales sont accompagnées d'une diarrhée et d'un amaigrissement. Les complications chirurgicales sont rares. Il s'agit essentiellement de perforations du grêle ou du côlon d'origine infectieuse (Cytomégalovirus) ou tumorale (lymphome), et de cholécystites aiguës alithiasiques. Le diagnostic de complication chirurgicale est difficile à établir, car les signes cliniques sont aspécifiques. Il est souvent évoqué sur une modification de la symptomatologie abdominale, ou l'absence d'efficacité d'un traitement médical bien conduit, plus rarement sur la découverte d'un pneumopéritoine.

Tableau V. – Étiologies des douleurs de l'hypocondre.

Hypocondre	
Pneumopathie (de la base) Embolie pulmonaire Colopathie fonctionnelle	
Droit	Gauche
Pathologie médicale Ulcère duodénal ou gastrique hyperalgique Colique hépatique (lithiasie vésiculaire) Hépatomégalie (foie cardiaque, kyste hydatique, cancer, abcès amibien) Hépatite aiguë (virale, médicamenteuse, toxique) Budd-Chiari aigu (par tumeur, malformation, polyglobulie, prise de contraceptifs oraux)	Rate : - splénomégalie - kyste - infarctus Pancréas : - cancer de la queue - faux kyste - pancréatite
Pathologie chirurgicale Pathologie biliaire : - cholécystite aiguë lithiasique - angiocholite par lithiasie de la voie biliaire principale - cholécystite aiguë alithiasique Appendicite aiguë sous-hépatique Abcès hépatique à pyogènes Ulcère duodénal ou gastrique perforé	Côlon : - cancer de l'angle gauche - colite ischémique - colite inflammatoire

● **Douleurs de l'hypocondre droit (tableau V)**

Pathologies médicales

■ **Colique hépatique**
Elle est liée à une lithiasie vésiculaire, avec douleur de l'hypocondre droit, à début nocturne, à irradiation scapulaire, inhibant l'inspiration profonde, associée à des troubles dyspeptiques, sans signes infectieux. La manœuvre de Murphy, par palpation douce de l'abdomen sous le rebord costal droit, reproduit la douleur spontanée inhibant l'inspiration profonde. Une échographie hépatobiliaire confirme le plus souvent une lithiasie vésiculaire non compliquée.

■ **Autres étiologies**
Elles sont constituées par les pneumopathies, les hépatomégalies, les syndromes de Budd-Chiari aigus, les hépatites aiguës, les ulcères duodénaux ou gastriques hyperalgiques, et les gastrites ou les duodénites aiguës.

Pathologies chirurgicales

■ **Cholécystite aiguë lithiasique**
Le diagnostic est évoqué cliniquement devant une douleur de l'hypocondre droit avec nausées, vomissements et fièvre à 38-38,5 °C. Il est confirmé par une échographie hépatobiliaire, montrant une vésicule augmentée de volume (supérieure à 10 cm), avec une paroi épaissie (supérieure à 4 mm), sensible au passage de la sonde, contenant des calculs (hyperéchogènes, avec cônes d'ombre postérieurs) et du sludge. La biologie hépatique est souvent normale. Une hospitalisation en urgence s'impose pour prélèvements bactériologiques (hémocultures), antibiothérapie et cholécystectomie.

■ **Angiocholite par lithiasie de la voie biliaire principale**
Le tableau clinique associe des douleurs de l'hypocondre droit, puis un syndrome septique sévère, avec fièvre élevée à 39-40 °C, frissons, état de choc, et, enfin, un ictère cutanéomuqueux, souvent variable. L'hospitalisation en urgence est

également impérative, pour antibiothérapie et levée de l'obstacle biliaire (sphinctérotomie endoscopique ou chirurgie).

■ **Cholécystite aiguë alithiasique**
Elle est rare, en dehors des malades hospitalisés en réanimation. Elle peut se rencontrer chez les malades diabétiques, vasculaires ou souffrant d'un sida. Une cholécystectomie en urgence, sous couverture antibiotique, est impérative.

■ **Appendicite aiguë sous-hépatique**
Elle simule une cholécystite aiguë, avec douleur fébrile de l'hypocondre droit. L'échographie abdominale élimine le diagnostic de cholécystite, et une laparotomie, en urgence, permet d'effectuer l'appendicectomie.

● **Douleurs de l'hypocondre gauche (tableau V)**

Il faut tout d'abord éliminer une pneumopathie de la base pulmonaire gauche. Les lésions intra-abdominales pouvant être responsables d'une douleur à ce niveau sont représentées par les pathologies spléniques (splénomégalie, infarctus, kyste solitaire, kyste hydatique, volvulus), pancréatiques (cancer de la queue, pancréatite aiguë ou chronique), et coliques (cancer de l'angle gauche). L'examen clinique, aidé des explorations morphologiques, en particulier échographie et scanner, fait le diagnostic et conduit l'attitude thérapeutique.

● **Douleurs épigastriques (tableau VI)**

Pathologies médicales

■ **Insuffisance surrénalienne aiguë**
Elle est accompagnée d'une douleur épigastrique en barre, d'un collapsus cardiovasculaire, de troubles de la conscience, d'hyperthermie, de myalgies intenses, de nausées, de vomissements et de diarrhées parfois sanglantes. Le diagnostic est biologique, avec hyponatrémie, hyperkaliémie et, surtout, baisse du cortisol plasmatique.

Tableau VI. – Étiologies des douleurs épigastriques.

Épigastre
Pathologies médicales Extra-abdominales : - infarctus du myocarde - péricardite, myocardite - insuffisance surrénalienne aiguë Intra-abdominales : - ulcère duodénal ou gastrique hyperalgique - gastrite et duodénite aiguës - pancréatite chronique - pancréatite aiguë
Pathologies chirurgicales Ulcère duodénal ou gastrique perforé Appendicite aiguë

■ **Ulcère duodénal ou gastrique hyperalgique**
Il est responsable d'une douleur épigastrique brutale et très intense, avec défense. L'interrogatoire peut retrouver la notion d'un ulcère connu, ou de douleurs épigastriques rythmées par les repas, évoluant de façon épisodique depuis plusieurs mois. Il faut préciser les caractéristiques de la douleur qui est postprandiale tardive, à type de crampes, atténuée par l'alimentation, et il faut rechercher la notion de prise médicamenteuse (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes). Après s'être assuré de l'absence de perforation (il n'existe pas de pneumopéritoine), le diagnostic est confirmé par la fibroscopie digestive haute.

■ **Gastrite et duodénite aiguës**
Les douleurs sont d'apparition brutale et précèdent habituellement une hémorragie digestive. Les causes en sont le stress, l'alcool, l'hypertension portale et les médicaments, en premier lieu les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'aspirine. Le diagnostic est également endoscopique.

Pathologies chirurgicales

■ **Perforation d'un ulcère gastrique ou duodénal (ou plus rarement d'un cancer gastrique)**
Elle débute avec douleur épigastrique, de survenue brutale, en « coup de poignard », accompagnée de nausées, de vomissements, sans fièvre ni choc. La contracture abdominale est à maximum épigastrique, et le cul-de-sac de Douglas est douloureux au toucher rectal. Les ASP montrent l'existence d'un pneumopéritoine, souvent minime, et une intervention chirurgicale est pratiquée, sans délai ni examens supplémentaires, à l'exception du bilan préopératoire.

■ **Appendicite aiguë**
Elle débute souvent par une douleur épigastrique, qui migre ensuite dans la fosse iliaque droite. Les signes locaux, le syndrome infectieux et l'absence de pneumopéritoine, doivent faire poser l'indication opératoire.

● **Douleurs de la fosse iliaque droite (tableau VII)**
Un tiers des malades adressés aux urgences chirurgicales se plaignent d'une douleur de la fosse iliaque droite. Parmi ceux-ci, seuls deux sur trois ont une appendicite aiguë. Afin d'éviter une appendicectomie inutile, il faut tout d'abord éliminer une pathologie médicale.

Tableau VII. – Étiologies des douleurs de la fosse iliaque.

Fosse iliaque	
Pathologie médicale Colique néphrétique Pyélonéphrite Hernie inguinale non compliquée Salpingite aiguë Orchiépididymite Colopathie fonctionnelle Pathologie chirurgicale Torsion de testicule	
Droite	Gauche
Pathologie médicale Adénolymphite mésentérique Fécalome Colite inflammatoire Iléite terminale (maladie de Crohn) Amibiase Tuberculose iléocaecale	Diverticulose sigmoïdienne compliquée Pathologie médicale Sigmoïdite diverticulaire Colite ischémique Pathologie chirurgicale Abcès péricolique
Pathologie chirurgicale Appendicite aiguë Meckelite Dilatation caecale (cancer du côlon gauche en occlusion) Diverticulite du caecum Cancer du caecum	

Pathologies médicales

■ **Colique néphrétique**
C'est une douleur irradiant vers le testicule, sans position antalgique possible, avec agitation, signes urinaires fréquents (dysurie, hématurie), et présence de cristaux et d'une hématurie dans les urines. L'ASP peut être évocateur, l'échographie est souvent normale dans les premières heures, et l'UIV confirme le diagnostic.

■ **Adénolymphite mésentérique**
Elle est souvent secondaire à une infection de la sphère ORL chez l'enfant. Elle justifie l'examen ORL, systématique chez tout enfant se présentant aux urgences pour des douleurs abdominales avec fièvre, nausées ou vomissements. L'échographie abdominale retrouve de nombreux ganglions autour de la dernière anse grêle.

Pathologies chirurgicales

■ **Appendicite aiguë**
C'est une douleur de la fosse iliaque droite, avec troubles digestifs à type de nausées, vomissements, modification du transit (plus fréquemment diarrhée que constipation), et fièvre supérieure à 38 °C. La palpation de l'abdomen met en évidence une défense localisée de la fosse iliaque droite et le toucher rectal une douleur à droite. Le diagnostic est établi cliniquement ; il est inutile de pratiquer des examens complémentaires autres que ceux nécessaires au bilan préopératoire et il faut intervenir chirurgicalement sans attendre.

■ **Meckelite**
Son diagnostic est, dans la très grande majorité des cas, opératoire, devant un tableau clinique d'appendicite aiguë.

■ **Torsion du testicule droit**
Elle peut simuler un tableau d'appendicite aiguë, en particulier si elle est vue à un stade tardif.

● **Douleurs de la fosse iliaque gauche (tableau VII)**

Les pathologies médicales sont également représentées par la colique néphrétique, la pyélonéphrite et la salpingite.

Le diagnostic principal est la **sigmoïdite diverticulaire**, associant des douleurs de la fosse iliaque gauche à une fièvre et des troubles du transit, avec aggravation d'une constipation ancienne ou diarrhée inhabituelle. L'examen met en évidence une défense localisée avec, parfois, palpation d'une masse dans la fosse iliaque gauche. Le diagnostic est confirmé par un scanner pelvien et un lavement aux hydrosolubles, qui montre un aspect spiculé du sigmoïde, évalue le degré de sténose, et, surtout, cherche une fuite du produit de contraste, soit dans un abcès péricolique, soit dans la cavité péritonéale. En l'absence de péritonite par perforation, qui impose une intervention chirurgicale en urgence, le traitement doit être médical, en hospitalisation.

● **Douleurs hypogastriques (tableau VIII)**

Pathologies médicales

■ **Globe vésical**
Il peut être trompeur. Il est responsable de douleurs abdominales intenses, prédominant dans l'hypogastre. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire (dernière miction en se méfiant des mictions par regorgement), la palpation de l'abdomen, qui retrouve une masse arrondie, médiane et sensible de l'hypogastre, et la percussion de cette masse, qui est mate. L'ASP montre une opacité hypogastrique régulière, refoulant l'intestin vers le haut. Un sondage vésical, après toucher rectal, par sonde urétrale en l'absence de prostatite (douleur exquise à la palpation de la prostate), ou par cathéter suspubien, confirme le diagnostic. Un bilan étiologique s'impose, après cet épisode de rétention aiguë d'urine, qui est le plus souvent lié à un adénome prostatique.

Tableau VIII. – Étiologies des douleurs hypogastriques.

Hypogastre
Pathologies médicales Globe vésical Cystite, infection urinaire Causes gynécologiques : - endométrite aiguë - salpingite aiguë - endométriose
Pathologies chirurgicales Causes gynécologiques : - pyosalpinx - grossesse extra-utérine non rompue - torsion d'annexe - kyste de l'ovaire compliqué (rupture intrapéritonéale, hémorragie intra-kystique) - fibrome utérin compliqué (torsion d'un fibrome pédiculé, nécrobiose aseptique) Appendicite pelvienne

■ **Autres étiologies**
Elles sont dominées par les cystites, les infections urinaires, et les pathologies gynécologiques : l'endométrite aiguë, la salpingite aiguë, et l'endométriose.

Pathologies chirurgicales

■ **Pyosalpinx**
Le diagnostic est clinique et échographique, en retrouvant une masse latéro-utérine douloureuse, dans un contexte infectieux.

■ **Grossesse extra-utérine non rompue**
Masse latéro-utérine sensible, bêta-hCG plasmatiques élevées, vacuité utérine à l'échographie.

■ **Appendicite pelvienne**
L'unilatéralité de la douleur aux touchers pelviens, et l'absence de leucorrhées, doivent faire poser l'indication opératoire, après une échographie pelvienne, qui élimine une pathologie ovarienne ou tubaire. Dans les cas difficiles, une coelioscopie permet d'éliminer une salpingite, et peut conduire à une appendicectomie, lorsque le diagnostic est rétabli.

On trouve également la torsion d'annexe, le kyste de l'ovaire compliqué (rupture intrapéritonéale, hémorragie intrakystique), le fibrome utérin compliqué (torsion d'un fibrome pédiculé, nécrobiose aseptique).

● **Douleurs inguinales (tableau IX)**
On rencontre les cas suivants :
– hernie inguinale ou crurale, compliquée ou non ;
– torsion de testicule ;
– orchépididymite ;
– adénopathie inguinale, le plus souvent infectieuse ;
– thrombose de la crosse de la saphène.

● **Douleurs lombaires (tableau IX)**
■ **Appendicite rétrocaecale**
Elle est révélée par une douleur lombaire droite. Son association avec des troubles digestifs et des signes infectieux doit faire évoquer le diagnostic, après avoir éliminé une pyélonéphrite par un examen cytotactériologique des urines (ECBU), une échographie rénale et, parfois, une UIV.

Tableau IX. – Étiologies des douleurs périombilicales, inguinales et de la fosse lombaire.

Périombilicales
Hernie ombilicale engouée, étranglée Appendicite mésocoelique Enfant : tout
Inguinales
Hernie engouée, étranglée Torsion de testicule Orchépididymite Adénopathie Thrombose de la crosse de la saphène Douleurs d'origine rachidienne
Fosse lombaire
Colique néphrétique Pyélonéphrite Syndrome de jonction
Droite
Appendicite rétrocaecale
Gauche
Affections pancréatiques

■ **Pyélonéphrite**
La douleur irradie souvent vers la fosse iliaque droite, dans un contexte fébrile, avec ECBU positif.

■ **Syndrome de jonction**
Il se rencontre avec une dilatation des cavités pyélocalicielles.

● **Douleurs péri-ombilicales (tableau IX)**

■ **Appendicite mésocoelique**
Elle associe une occlusion aiguë du grêle, souvent incomplète, et une fièvre. L'intervention chirurgicale, formelle devant ce tableau, confirme le diagnostic.

■ **Hernie ombilicale**
Elle est engouée ou étranglée.

■ **Toute pathologie intrapéritonéale chez l'enfant**
Chez l'enfant, il est souvent très difficile de préciser le siège exact de la douleur abdominale.

Tableau X. – Étiologies des vomissements aigus.

Abdominales	Médicamenteuses et toxiques
Chirurgicales Occlusion Péritonite Appendicite aiguë Cholécystite aiguë Infarctus du mésentère Gynécologiques	Digitaliques Érythromycine Opiacés Antimitotiques Théophylline Intoxication à l'oxyde de carbone Ivresse aiguë
Médicales Pancréatite aiguë Colique hépatique Colique néphrétique Hépatite aiguë Intoxication alimentaire Gastrite aiguë, entérite aiguë Colite aiguë	Métaboliques Acidocétose diabétique Insuffisance rénale aiguë Insuffisance surrénalienne aiguë Hypercalcémie Hyponatrémie
Neurologiques Méningites Hémorragie méningée Hématome sous-dural Hypertension intracrânienne Syndrome labyrinthique (syndrome de Ménière, mal des transports)	Autres Infarctus du myocarde Thyrotoxicose Glaucome aigu Causes psychologiques Colique néphrétique Grossesse

VOMISSEMENT AIGU

Il s'agit du rejet actif, par la bouche, du contenu de l'estomac. Ses conséquences sont nombreuses :
– hématomèse par lacération longitudinale de la muqueuse cardiale (syndrome de Mallory-Weiss) ;
– rupture spontanée de l'œsophage (syndrome de Boerhaave) ;
– désordres hydroélectrolytiques, avec déshydratation, alcalose métabolique avec hypochlorémie.
Les causes en sont multiples :
– pathologies abdominales : essentiellement les occlusions, les péritonites, toutes les pathologies biliaires, et l'appendicite aiguë ;
– affections médicales : d'origine neurologique, cardiaque ou hépatique (tableau X).

HÉMORRAGIE DIGESTIVE

L'hémorragie digestive est définie par l'extériorisation de sang par le tube digestif.
L'hématémèse est le rejet par la bouche de sang rouge, plus ou moins foncé, au cours d'efforts de vomissements, parfois mêlé d'aliments, non aéré, et traduit toujours un saignement d'origine haute.
Le melaena est l'émission par l'anus de sang noir, plus ou moins mêlé aux selles, très nauséabond (sang digéré), et peut prendre son origine dans tout le tube digestif.
Enfin, les rectorragies sont l'émission par l'anus de sang rouge, plus ou moins mêlé aux selles. Elles peuvent également avoir leur origine dans tout le tube digestif, le saignement étant abondant s'il est d'origine haute.
Il faut hospitaliser le malade, en l'adressant aux urgences, muni d'une voie d'abord périphérique, après avoir, à son domicile, évalué l'abondance de

Tableau XI. – Étiologies des hémorragies digestives.

Rectorragies		
Melaena		
Hématémèse		
Cancer de l'œsophage Varices cardiotubérositaires Œsophagite sévère Syndrome de Mallory-Weiss Cancer gastrique Ulcère gastroduodénal Gastrite Hernie hiatale (collet) Angiodysplasie Hémobilie Wirsungorragies Fistule aortoduodénale	Tumeur du grêle Diverticule de Meckel Maladie de Crohn Ulcération à CMV ⁽¹⁾ Infarctus du mésentère Angiodysplasie du grêle Angiodysplasie du côlon Tumeur colique Diverticule colique Colite infectieuse Colite radique Colite médicamenteuse Colite ischémique Rectocolite ulcérohémorragique	Cancer anorectal Ulcération thermométrique Rectite inflammatoire Varices rectales Hémorroïdes

⁽¹⁾ CMV : Cytomégalovirus.

l'hémorragie sur le retentissement clinique (pouls, pression artérielle, pâleur, soif, marbrures, état syncopal) et précisé le terrain.

En effet, l'hémorragie digestive peut entraîner rapidement un retentissement circulatoire majeur, avec risque de choc hypovolémique. Elle peut également récidiver, avec une abondance imprévisible, et la tolérance à l'hypovolémie dépend du terrain et des pathologies associées.

Le bilan diagnostique est réalisé en même temps que l'évaluation des pertes sanguines et la réanimation, et doit comporter, dans tous les cas, une fibroscopie digestive haute, et, dans les hémorragies digestives basses, un toucher rectal avec examen de l'anús. Les étiologies sont nombreuses (tableau XI).

DOULEUR ANALE AIGÜË

La survenue d'une douleur brutale au niveau de l'anús, sans signe infectieux, doit faire évoquer en premier lieu une thrombose hémorroïdaire, qui peut être traitée au cabinet de consultation par une courte incision, sans anesthésie, en regard de la tuméfaction violacée et douloureuse, extériorisée au niveau de l'anús, permettant l'évacuation du caillot et un soulagement immédiat. La fissure anale est également responsable de douleurs anales très vives, lors de l'émission des selles ou juste après. Un traitement médical à base d'antalgiques locaux et généraux, avec des régulateurs du transit intestinal, permet, dans la majorité des cas, de soulager le patient sans avoir recours à la chirurgie.

Un syndrome infectieux, associé à une douleur anale aiguë, doit faire évoquer la survenue d'un abcès de la marge anale, urgence chirurgicale absolue, afin d'éviter l'évolution vers la cellulite périnéale, de pronostic redoutable. Il existe une tuméfaction douloureuse de la marge anale, associée à une fièvre. Le drainage chirurgical, sous couverture antibiotique, permet de drainer l'abcès et, le plus souvent, de traiter la fistule anale qui est à l'origine de l'abcès.

LÉSIONS CAUSTIQUES DE L'ŒSOPHAGE

L'ingestion d'un produit toxique est fréquente : 15 000 cas sont à déplorer, chaque année, en France. Chez l'adulte, elles sont neuf fois sur dix secondaires à une tentative d'autolyse. Chez l'enfant, elles sont d'origine accidentelle et surviennent surtout entre 1 et 3 ans.

Il est fondamental de se rappeler qu'il n'existe pas de parallélisme entre l'intensité des lésions buccales et celles de l'estomac ou de l'œsophage (tableau XII).

Conduite à tenir en urgence

- Identifier le produit en cause.
- Éviter le décubitus.
- Ne pas faire de lavage gastrique.
- Nettoyer la bouche avec des compresses sèches.
- Mettre en place une voie veineuse périphérique ou une voie veineuse centrale, en évitant le cathétérisme de la veine jugulaire interne gauche.
- Corriger l'hypovolémie.
- Effectuer systématiquement une fibroscopie œsogastroduodénale, dès l'arrivée du malade. Elle montre les lésions muqueuses et a une valeur diagnostique et pronostique. Ces lésions sont

classées en différents stades : le stade 1 avec muqueuse hyperhémée, parfois pétéchiale, le stade 2 où il existe des ulcérations superficielles disséminées, et le stade 3 avec nécrose.

- Une fibroscopie trachéobronchique doit immédiatement lui succéder.
- Hospitaliser tous les patients en milieu chirurgical, sauf les stades 1 qui, chez l'adulte, seront le plus souvent hospitalisés en psychiatrie, qui ne nécessitent pas de surveillance digestive particulière, et qui permettent la poursuite de l'alimentation orale.

Traitement

Traitement médical

- Mise au repos du tube digestif.
- Pas de sonde gastrique, car elle entraîne un risque d'aggravation des lésions œsophagiennes, par reflux le long de la sonde.
- Pas d'antidote par voie digestive.
- Alimentation parentérale totale.
- Corticoïdes par voie intraveineuse en cas d'œdème laryngé important, celui-ci pouvant indiquer une ventilation assistée sur sonde trachéale.
- Antibiothérapie à base de pénicilline G, à la phase aiguë.

Traitement chirurgical en urgence

Il associe le plus souvent une œsophagectomie totale à une gastrectomie totale, sans anastomose, parfois élargies. Il faut opérer en urgence les malades chez qui s'associent :

- une ingestion massive (au moins un verre, soit plus de 150 mL) d'acide fort ou de base forte ;
- des troubles psychiques, avec agitation, confusion ;
- des troubles de l'hémostase, à type de coagulation intravasculaire disséminée ou de fibrinolyse ;
- une dyspnée avec hypoxie ;
- une acidose métabolique ;
- un stade 3 œsogastrique, ou gastrique diffus.

TRAUMATISMES DE L'ABDOMEN

Le problème majeur, devant un patient victime d'une contusion ou d'une plaie de l'abdomen, est d'établir le diagnostic de lésion intra- ou

Tableau XII. – Œsophage caustique.

Produit	Nature	Lésions
Eau de Javel	Oxydant (pH 12,5)	Souvent bénignes, et surtout gastriques Graves si l'ingestion est massive (chirurgie dans la moitié des cas) L'odeur de l'haleine est caractéristique
Destop® Soude caustique	Base forte (pH 14)	Graves, elles sont chirurgicales en urgence Atteinte essentiellement œsophagienne, moins fréquemment gastrique, les atteintes ORL et trachéobronchiques ne sont pas rares
HCl ⁽¹⁾ Acide sulfurique	Acide fort (pH < 1)	Graves, plus d'un verre (150 mL) = chirurgie en urgence Atteinte essentiellement gastrique, moins fréquemment œsophagienne, les atteintes ORL et trachéobronchiques sont également courantes (vapeurs) Acidose métabolique

⁽¹⁾ HCl : acide chlorhydrique.

rétropéritonéale, car, si le pronostic vital est dominé, en urgence, par une hémorragie au niveau d'un organe plein, il peut être également en jeu à distance du traumatisme, soit par rupture secondaire d'un hématome sous-capsulaire du foie ou de la rate, soit par la survenue d'une péritonite par plaie intestinale passée inaperçue, ou par nécrose puis perforation d'un segment digestif dévascularisé.

Chez tout blessé victime d'une plaie ou d'une contusion de l'abdomen, il faut immédiatement apprécier l'état hémodynamique en mesurant la pression artérielle et la fréquence cardiaque et en recherchant sueurs, pâleur et marbrures des extrémités. Un examen clinique complet est conduit de façon simultanée, en s'attachant tout particulièrement à rechercher un hémopéritoine : douleur abdominale à irradiations scapulaires, hoquet, défense, iléus réflexe, augmentation du volume de l'abdomen, matité des flancs, douleur du cul-de-sac de Douglas au toucher rectal.

● Plaies de l'abdomen

Une plaie pénétrante de l'abdomen doit conduire, dans tous les cas, à une laparotomie en urgence. Les plaies par arme à feu ne posent pas de problème décisionnel, car la laparotomie s'impose de façon systématique. Les plaies par arme blanche, en dehors des cas évidents avec éviscération d'organes intrapéritonéaux par la plaie, sont moins fréquemment pénétrantes. Dans le cas de plaie par

Tout patient victime d'une plaie abdominale, même minime, même en l'absence de choc hémorragique, doit être adressé en urgence en milieu hospitalier.

arme blanche, le diagnostic de pénétration ne peut être établi formellement que grâce à une exploration de la plaie sous anesthésie locale. Si elle ne concerne pas le péritoine pariétal, le patient peut être renvoyé à son domicile, après parage de la plaie, et prévention du tétanos. En revanche, si le péritoine pariétal est ouvert, une exploration chirurgicale par laparotomie ou laparoscopie s'impose.

● Contusions de l'abdomen

Les contusions de l'abdomen peuvent survenir de façon isolée ou, de façon plus fréquente, dans le cadre d'un polytraumatisme. Les polytraumatisés posent des problèmes diagnostiques, et une prise en charge tout à fait spécifique. Les traumatismes isolés sont le plus souvent secondaires à des accidents domestiques (chute de sa hauteur), à des agressions, ou plus rarement à un accident de la voie publique.

Le problème essentiel est le risque de rupture d'un organe plein, rate ou foie, car le pronostic est directement lié à la rapidité de la décision opératoire. Les signes généraux témoignant d'une hémorragie

interne et les signes d'hémopéritoine peuvent être absents au début. **Il faut donc adresser, en milieu hospitalier, tous les patients victimes d'un choc basithoracique ou des hypocondres, même peu intense, et de façon plus générale, toutes les victimes d'un traumatisme thoracoabdominal violent, quel que soit le siège du point d'impact.** L'examen clinique est alors complété par un bilan biologique à la recherche d'une anémie, une radiographie thoracique et, surtout, une échographie abdominale. Celle-ci permet d'établir le diagnostic d'hémopéritoine, même minime, et de lésion parenchymateuse des organes pleins intra- ou rétropéritonéaux. Devant des signes d'hémorragie active, une laparotomie doit être immédiatement réalisée.

Les lésions intrapéritonéales peuvent être à l'origine de complications secondaires qui justifient l'hospitalisation, pour bilan et surveillance, même en cas de doute, de tout blessé victime d'une contusion thoracoabdominale. Certaines de ces complications peuvent survenir au cours des jours ou des premières semaines suivant le traumatisme : rupture d'un hématome sous-capsulaire de la rate ou du foie, nécrose d'un segment de grêle en regard d'une désinsertion mésentérique, péritonite par plaie de la paroi du côlon ou du grêle. D'autres peuvent se révéler plus à distance, parfois des années après, comme, par exemple, la rupture d'une coupole diaphragmatique.

*Fabrice Menegaux : Praticien hospitalier,
service de chirurgie générale et digestive, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75631 Paris cedex 13, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : F Menegaux. Principales urgences abdominales : quelles investigations ?
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0590, 1998, 9 p*

RECOMMANDATIONS ANAES ET RÉFÉRENCES

Ces recommandations concernent le « Suivi du patient diabétique de type 2, à l'exclusion du suivi des complications ».

© 1999, Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

- Sont exclus du cadre de ces recommandations :
- le dépistage du diabète ;
 - les modalités thérapeutiques du diabète et des facteurs de risque vasculaire qui lui sont souvent associés ;
 - le suivi et le traitement des différentes complications ;
 - la grossesse chez la diabétique et les mesures particulières à proposer chez la femme diabétique souhaitant un enfant ;
 - le diabète gestationnel ;
 - la contraception ou le traitement hormonal substitutif de la ménopause chez la femme diabétique ;
 - l'intolérance au glucose.

DIAGNOSTIC

Le diabète sucré est défini par une glycémie à jeun (au moins 8 heures de jeûne) supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L) vérifiée à deux reprises (grade B). Ce critère de diagnostic n'est pas un seuil d'intervention pharmacologique.

Il n'est pas recommandé de doser l'hémoglobine glyquée (HbA1c) ni de réaliser une hyperglycémie par voie orale pour poser le diagnostic de diabète sucré (accord professionnel).

Les arguments en faveur du diabète de type 2 sont des arguments cliniques de probabilité : âge supérieur à 40 ans, index de masse corporelle supérieur à 27 kg/m², absence de cétonurie (ou faible), antécédents familiaux de diabète de type 2 (accord professionnel).

La découverte d'une complication, en dehors de sa prise en charge spécifique, ne modifie pas les règles de suivi vis-à-vis du dépistage et de la prévention des autres complications. Elle les renforce (accord professionnel) dans la mesure où la présence d'une complication majeure le risque de survenue des autres complications de la maladie.

ÉDUCATION DU PATIENT

L'éducation occupe une place importante dans la prise en charge et le suivi du diabétique de type 2 (grade B).

Les consultations initiales doivent comporter un contenu d'éducation : donner des informations sur ce qu'est le diabète, ses complications et son traitement ; assurer une formation à l'autogestion de la maladie et

du traitement, en particulier dans les domaines de la diététique et de l'activité physique, de manière que le patient puisse acquérir une réelle autonomie (accord professionnel).

Lors des consultations de suivi, il convient d'évaluer les acquis du patient en matière d'éducation, de comportement, d'observance du traitement hygiénodététique (régime alimentaire, exercice physique, arrêt du tabac) (accord professionnel).

SUIVI GLYCÉMIQUE

Un bon contrôle glycémique du diabète de type 2 est recommandé pour retarder, voire prévenir, la survenue et/ou ralentir la progression des complications dites microvasculaires (recommandation de grade A) (tableau I).

Un bon contrôle glycémique du diabète de type 2 est recommandé pour prévenir la survenue des complications cardiovasculaires (recommandation de grade B).

Le suivi du contrôle glycémique du diabète de type 2 doit reposer sur le dosage de l'HbA1c effectué tous les 3 à 4 mois.

Pour un patient donné, le dosage de l'HbA1c doit être pratiqué dans le même laboratoire, pour permettre de comparer les résultats successifs. Le

Tableau I. – Définition des anomalies du LDL-cholestérol justifiant une intervention médicamenteuse chez le diabétique de type 2 non compliqué (prévention secondaire exclue).

Catégories de patients ayant une élévation du LDL-cholestérol	Valeur d'instauration du traitement médicamenteux en g/L (mmol/L)
Prévention primaire des diabétiques de type 2 sans autre facteur de risque	± 1,90 (4,9)
Prévention primaire des diabétiques de type 2 ayant un autre facteur de risque	± 1,60 (4,1)
Prévention primaire des diabétiques de type 2 ayant au moins deux autres facteurs de risque	± 1,30 (3,4)

- Après mise en œuvre des mesures diététiques et/ou des mesures médicamenteuses visant à améliorer le contrôle glycémique
- Facteurs de risque de maladie coronaire, à prendre en compte chez les sujets ayant une élévation du LDL-cholestérol
 - âge : homme de 45 ans ou plus, femme de 55 ans ou plus, ou femme ayant une ménopause précoce sans œstrogénothérapie substitutive
 - antécédents familiaux de maladies coronaires précoces (infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin ; ou avant 65 ans chez la mère ou chez un parent féminin du premier degré) ; ou d'artériopathie que que soit le siège
 - tabagisme en cours
 - hypertension artérielle (PA supérieure ou égale à 140/90 mmHg ou traitement antihypertenseur en cours)
 - HDL-cholestérol inférieur à 0,35 g/L (0,9 mmol/L)
 - taux des triglycérides > 2 g/L
 - présence d'une microalbuminurie
- Facteur protecteur
 - HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/L (1,6 mmol/L) ; soustraire alors « un risque » au score de niveau de risque

Valeurs du LDL-cholestérol calculées (si triglycérides > 4,5 g/L) ou mieux directement mesurées

HDL : high density lipoprotein ; LDL : low density lipoprotein.

compte rendu du laboratoire doit spécifier la technique utilisée, si cette technique a été certifiée par les sociétés internationales de standardisation, l'intervalle des valeurs normales et les coefficients de variation intra- et interlaboratoire. La technique utilisée doit de préférence doser la seule HbA1c (valeur normale 4-6 %) et les coefficients de variation doivent être inférieurs à 5 %.

Les objectifs glycémiques se traduisent en objectifs d'HbA1c. Ils doivent être individualisés en fonction de l'âge du patient, des comorbidités et du contexte psychosocial. Les critères suivants doivent être pris comme référence :

- l'objectif optimal à atteindre est une valeur d'HbA1c inférieure ou égale à 6,5 % ;
- lorsque l'HbA1c est inférieure ou égale 6,5 %, il n'y a pas lieu de modifier le traitement (sauf effets secondaires, par exemple un risque d'accident hypoglycémique sous sulfamides ou insulinothérapie) ;
- lorsque l'HbA1c se situe entre 6,6 et 8 % sur deux contrôles successifs, une modification du traitement peut être envisagée, en fonction de l'appréciation par le clinicien du rapport avantages/inconvénients du changement de traitement envisagé ;
- lorsque la valeur de l'HbA1c est supérieure à 8 % sur deux contrôles successifs, une modification du traitement est recommandée (accord professionnel).

L'autosurveillance glycémique ne doit pas être recommandée de principe pour le suivi du diabète de type 2 traité par le régime et/ou les hypoglycémiantes oraux, car son intérêt dans cette indication n'est pas actuellement démontré (grade B).

L'autosurveillance glycémique est cependant utile, a priori à titre temporaire, pour les trois indications suivantes (accord professionnel) :

- sensibiliser le patient à l'intérêt de la diététique et d'un exercice physique régulier. Elle constitue souvent un outil précieux d'éducation ;
- déterminer la posologie d'un sulfamide en début ou lors d'un changement de traitement oral (notamment pour prévenir les hypoglycémies asymptomatiques) ;
- en cas de maladie intercurrente ou de prescription d'une médication diabétogène.

Une autosurveillance glycémique régulière est nécessaire chez le diabétique de type 2 traité par l'insuline (grade B).

La mesure de la glycémie au laboratoire n'est pas indispensable pour le suivi du diabète de type 2.

La mesure de la glycémie au laboratoire garde un intérêt dans les cas particuliers suivants (accord professionnel) :

- pour contrôler la précision des mesures de glycémie capillaire chez un patient qui pratique l'autosurveillance glycémique ;
- en cas de changement de traitement, en particulier prescription de sulfamides, ou encore affection intercurrente ou prescription d'une médication diabétogène, chez un patient qui ne pratique pas l'autosurveillance glycémique. Il est alors utile d'avoir des résultats glycémiques sans attendre 3 mois la valeur de l'HbA1c ;

– lorsque les techniques disponibles du dosage de l'hémoglobine glyquée ne répondent pas aux exigences de qualité définies plus haut. Il est sans doute alors préférable de disposer d'une mesure fiable de la glycémie.

Les mesures de la glycosurie et de la fructosamine ne sont pas recommandées pour le suivi du diabétique de type 2 (accord professionnel).

SUIVI DES FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE

Le suivi du diabète de type 2 comporte le suivi et la prise en charge des facteurs classiques de risque vasculaire souvent associés au diabète sucré (grade A).

Un risque cardiovasculaire global, calculé à partir des équations de Framingham et/ou Laurier, égal ou supérieur à 2 % par an, justifie une intervention thérapeutique (accord professionnel). Un chiffre inférieur n'exclut pas de traiter les facteurs de risque qui dépassent les seuils définis dans ces recommandations.

Toutes les mesures visant à aider l'arrêt d'un tabagisme doivent impérativement être mises en œuvre.

La pression artérielle doit être mesurée à chaque consultation.

La définition de l'hypertension artérielle est la même que chez le non-diabétique : pression artérielle systolique (PAS) habituellement supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou pression artérielle diastolique (PAD) habituellement supérieure ou égale à 90 mmHg (accord professionnel).

Un bilan lipidique à jeun doit être effectué une fois par an chez le diabétique de type 2. Il comporte la mesure du cholestérol total, du HDL (*high density lipoprotein*)-cholestérol et des triglycérides, la mesure ou le calcul (si triglycérides < 4,5 g/L) du LDL (*low density lipoprotein*)-cholestérol.

Au terme de 6 mois d'une diététique appropriée et après obtention du meilleur contrôle glycémique possible, la valeur du LDL-cholestérol sert de référence pour instaurer un traitement médicamenteux hypolipidémiant (tableau I).

DÉPISTAGE DES COMPLICATIONS OCULAIRES

Un bilan ophtalmologique, effectué par un ophtalmologiste, doit être pratiqué dès le diagnostic, puis une fois par an chez le diabétique de type 2 non compliqué.

Le bilan ophtalmologique annuel comprend la mesure de l'acuité visuelle après correction optique, la mesure de la pression intraoculaire, l'examen du cristallin et un examen du fond d'œil après dilatation pupillaire réalisé au biomicroscope.

L'angiographie en fluorescence n'est pas un examen de dépistage et n'a pas d'indication dans le suivi du diabète de type 2 tant que l'examen biomicroscopique du fond d'œil ne montre pas de complications.

DÉPISTAGE DES COMPLICATIONS RÉNALES

L'insuffisance rénale est une complication grave du diabète de type 2. Il s'agit le plus souvent d'une néphropathie diabétique (atteinte glomérulaire), mais il peut aussi s'agir d'une néphropathie d'un autre type ou d'une pathologie rénovasculaire. Le suivi du diabétique de type 2 aura donc comme objectif le dépistage et la prévention d'une atteinte rénale chez le diabétique.

Un bon contrôle glycémique et tensionnel prévient le risque de survenue d'une néphropathie diabétique (grade B).

Il convient de mesurer une fois par an la créatininémie à jeun. Il est recommandé de calculer à partir de la créatinine la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft :

$$C \text{ (mL/min)} = 140 - \text{âge (années)} \times \text{poids (kg)} \times K$$

où K = 1,25 pour l'homme et 1 pour la femme.

Si la créatinine est exprimée en mg/L, il faut en multiplier le chiffre par 8,8 pour l'obtenir en $\mu\text{mol/L}$.

Des explorations complémentaires, à commencer par la mesure de la clairance de la créatinine endogène, doivent être envisagées impérativement dans les cas suivants (accord professionnel) : présence d'une albuminurie, d'une hématurie ou d'une infection urinaire ; créatininémie supérieure à 105 $\mu\text{mol/L}$ (11,8 mg/L) chez la femme et supérieure à 135 $\mu\text{mol/L}$ (15,2 mg/L) chez l'homme ; clairance calculée (Cockcroft) inférieure ou égale à 60 mL/min.

La présence d'une microalbuminurie chez un diabétique de type 2 est un marqueur de gravité générale (notamment vis-à-vis du risque cardiovasculaire) de la maladie, plus qu'un marqueur spécifiquement néphrologique. Elle incitera à renforcer la prise en charge dans tous les domaines. La présence d'une microalbuminurie est aussi un facteur prédictif du risque de développer une protéinurie mais n'est pas un facteur prédictif direct validé du risque de développer une insuffisance rénale chronique chez le diabétique de type 2.

Il convient de pratiquer une fois par an, chez le diabétique de type 2, la recherche d'une protéinurie par la bandelette urinaire standard. Ce test a aussi pour but de rechercher une hématurie et/ou une infection urinaire qui demandent des explorations spécifiques et qui peuvent fausser l'interprétation de l'albuminurie.

Il convient de mesurer une fois par an la microalbuminurie, si le test par la bandelette urinaire standard est négatif. Cette mesure de la microalbuminurie peut se faire sur un échantillon urinaire au hasard (exprimée en rapport de concentration albumine/créatinine) ou sur les urines de la nuit et/ou des 24 heures. Le résultat sera considéré comme pathologique s'il est confirmé à deux reprises (un dépistage, deux confirmations).

Une microalbuminurie et/ou une protéinurie confirmées devront être quantifiées sur les urines des 24 heures.

Un examen cytotobactériologique des urines systématique annuel n'est pas recommandé.

DÉPISTAGE DES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES ET PRÉVENTION DE LA PLAIE DU PIED

Il convient de procéder une fois par an à un examen neurologique à la recherche de signes de neuropathie périphérique symptomatique. Recherche par l'interrogatoire de paresthésies et/ou de douleurs.

Les explorations neurophysiologiques ne sont pas recommandées dans le cadre du suivi du diabète de type 2 non compliqué.

Il convient de procéder une fois par an à un examen clinique méthodique du pied pour dépister les sujets à risque de développer une lésion :

- recherche d'une neuropathie sensitive par l'évaluation de la sensibilité tactile de la plante et du dos du pied, si possible en utilisant la méthode standardisée du monofilament Nylon ;
- recherche d'une artériopathie par la palpation des pouls périphériques ;
- recherche de déformations du pied et/ou de cals.

Il convient, à chaque consultation, chez les patients à risque, d'enlever chaussures et chaussettes pour

inspecter le pied et rechercher petite lésion, troubles trophiques, fissure, érythème, mycose...

Il convient, au minimum une fois par an, de rappeler les règles d'éducation du patient à risque concernant l'hygiène du pied : choix de chaussures adaptées, inspection et lavage réguliers du pied, signaler aussitôt toute lésion suspecte, éviter les traumatismes...

Il convient, une fois par an, de rechercher par l'interrogatoire les principaux symptômes évocateurs d'une éventuelle neuropathie autonome à expression clinique : hypotension artérielle orthostatique, troubles digestifs, anomalies de la vidange vésicale, impuissance...(accord professionnel).

La recherche d'une neuropathie autonome par des examens complémentaires n'est pas recommandée en l'absence de signes cliniques d'appel (accord professionnel).

DÉPISTAGE DES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES

Il convient une fois par an de procéder à l'examen clinique suivant dans le domaine cardiovasculaire :

- interrogatoire à la recherche de signes typiques ou atypiques évocateurs d'angor et/ou de claudication intermittente et/ou d'accident vasculaire cérébral ischémique transitoire ;
- palpation des pouls pédieux et tibial postérieur ;
- auscultation à la recherche de souffles carotidiens, fémoraux ou abdominaux.

Il convient une fois par an de pratiquer un électrocardiogramme (ECG) de repos.

Des explorations complémentaires (ECG d'effort et/ou scintigraphie myocardique) seront proposées en cas de signes cliniques typiques ou atypiques d'angor ou en cas d'anomalies sur l'ECG de repos. Ces explorations ne sont pas recommandées, sauf cas particulier, chez le patient asymptomatique dont l'ECG de repos est normal (accord professionnel).

Des explorations complémentaires des gros vaisseaux, à commencer par l'exploration échodoppler, ne sont pas recommandées à titre systématique, mais seront proposées en cas d'anomalies à l'examen clinique.

DIVERS

L'examen annuel du diabétique de type 2 doit comporter la recherche clinique d'une éventuelle infection cutanée ou génito-urinaire, de même qu'un examen de la bouche et des dents (accord professionnel).

Il convient, chez le sujet âgé (en moyenne âge supérieur à 70 ans, définition à moduler par les comorbidités), d'être vigilant vis-à-vis du risque d'hypoglycémie liée au traitement et vis-à-vis du risque d'insuffisance rénale. Les polymédications doivent être réduites au mieux (accord professionnel).

Si le diabète du sujet âgé est connu et bien équilibré depuis plusieurs années, il n'y a pas lieu de modifier les

objectifs ni le traitement. Si le diabète est diagnostiqué chez un patient âgé, un objectif de HbA1c comprise entre 6,5 et 8,5 % peut servir de référence, mais il est essentiel d'individualiser cet objectif en fonction du contexte médical et social (accord professionnel).

Chez le diabétique âgé, la survenue d'une somnolence, d'une déshydratation, d'une altération de l'état général doit faire aussitôt mesurer la glycémie (accord professionnel).

RYTHME DES CONSULTATIONS

Pour un diabétique de type 2 non compliqué dont l'équilibre est stable, le rythme de suivi recommandé est représenté sur le tableau II.

Groupe de travail : Pr Bernard Charbonnel : endocrinologue, président, Nantes. Isabelle Aptel : médecin de santé publique, chargée de projet, Toulouse. Pr Philippe Amouyel : épidémiologiste, Lille. Pr Jean-Raymond Attali : endocrinologue, Bondy. Sylvie Aulanier : généraliste, Le Havre. Norbert Balarac : endocrinologue, Saint-Laurent-du-Var. Jean-Victor Bukowski : gériatre, Roubaix. Beryl Cathelineau : ophtalmologiste, Paris. Thomas de Broucker : neurologue, Saint-Denis. Catherine Denis : Agence du médicament, Saint-Denis. Janine Mausset : endocrinologue, Limoges. Jean-Jacques Ormières : généraliste, Saint-Orens-de-Gameville. Pr Philippe Passa : endocrinologue, Paris. Alain Paulhan : biologiste, Grenoble. Françoise Pousset : cardiologue, Paris. Pr Claire Pouteil-Noble : néphrologue, Pierre-Bénite. Sabine Laversin : représentant ANAES, Paris.

Tableau II. – Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications.	
Tous les 3-4 mois ⁽¹⁾	Une fois par an
Interrogatoire	
Éducation (autonomie, règles hygiénodietétiques...) Observance du traitement Autosurveillance glycémique (si prescrite) Problèmes psychosociaux	Éducation (autonomie, règles hygiénodietétiques...) Observance du traitement Autosurveillance glycémique (si prescrite) Problèmes psychosociaux Tabagisme ? Évaluation complémentaire de la prise en charge de sa maladie par le patient : « Savez-vous quels sont les résultats du dépistage des complications ? » « Quand devez-vous être dépisté de nouveau ? » Symptômes de complications cardiovasculaires ou neurologiques Pour les femmes en âge de procréer : contraception ou désir d'enfant ?
Examen clinique	
Poids Tension artérielle Examen des pieds	Examen clinique complet et en particulier Examen des pieds ; état cutané, neuropathie sensitive (monofilament Nylon ± diapason) Réflexes ostéotendineux Palpation des pouls Recherche de souffles abdominaux, fémoraux, et carotidiens Recherche d'une hypotension orthostatique Examen de la bouche, de la sphère ORL, de la peau
Examens paracliniques	
HbA1c	Examen par un ophtalmologiste ECG de repos Bilan lipidique à jeun : LDL, HDL, triglycérides et cholestérol total Créatininémie et calcul de la clairance par la formule de Cockcroft Protéinurie et hématurie, recherche d'infection par bandelettes urinaires Si pas de protéinurie, recherche de microalbuminurie

Lors de la première visite d'un patient diabétique :

- pour les patients dont le diabète est déjà connu : anamnèse du diabète, traitement actuel et résultats des bilans précédents ;
- diabète nouvellement diagnostiqué : recherche de signes en rapport avec un diabète secondaire ;
- pour tous : antécédents médicaux, traitements en cours, antécédents familiaux coronariens, d'hypertension artérielle et de dyslipidémie, habitudes alimentaires, et activité physique, statut socioéconomique ;
- diagnostic éducatif : « Que sait-il ? Quelles sont ses possibilités ? »

(1) Pour un patient équilibré.
HDL : high density lipoprotein ; LDL : low density lipoprotein ; HbA1c : hémoglobine glyquée.

Groupe de lecture : Pierre Anouchian : généraliste, Pont-de-Cheruy. Jean-Pierre Aquino : gériatrie/ interniste, Versailles. Jean-Pierre Aubert : généraliste, Paris. Henri Baufine-Ducrocq : biologiste, Corbeil-Essonnes. Marie-Hélène Bernard : endocrinologue, Lyon. Agnès Bonnet : ophtalmologiste, Antibes. Éric Chabassol : neurologue, Paris. Anne Cirioni : biologiste, Nogent-le-Rotrou. Joël Cogneau : conseil scientifique ANAES, Chambray-lès-Tours. Claude Colas : endocrinologue, Paris. Pr Daniel Cordonnier : néphrologue, Grenoble. Pr Gabriel Coscas : ophtalmologiste, Créteil. Denis Cuvelier : néphrologue/interniste, Rouvroy. François Dany : cardiologue, Limoges. Gérard Derrien : endocrinologue, Arras.

Bertrand Desrousseaux : biologiste, Saint-Martin-d'Hères. Jean-Marc Dueymes : néphrologue, Brest. Jean-Pierre Dupasquier : généraliste, Lyon. Luc Dussart : généraliste, La Longueville. Michèle Garabedian : conseil scientifique ANAES, Paris. Catherine Gernez-Lestradet : endocrinologue, Dole. Michel Gerson : endocrinologue, Le Havre. Pr André Grimaldi : endocrinologue, Paris. Marthe Gros : généraliste, Montoux. Pr Claude Guerot : cardiologue, Paris. Claudine Guyot-Argenton : ophtalmologiste, Paris. Pr Serge Halimi : endocrinologue, Grenoble. Olivier Kourilsky : néphrologue, Évry. Dominique Lanéele : biologiste, Niort. Jean Laudet : gériatre, Paris. Stéphane Lelong : généraliste, Auzerville-Tolosane. Michel

Malinsky : endocrinologue, Thionville. Christian Meffre : généraliste, Carpentras. Pr Philippe Moulin : endocrinologue, Lyon. Émile Olaya : généraliste, Annonay. Pierre Razongles : généraliste, Toulouse. Olivier Renard : ophtalmologiste, Argentan. Pr Gérard Said : neurologue, Le Kremlin-Bicêtre. Pr Philippe Vague : endocrinologue, Marseille.

Membres du conseil scientifique de l'ANAES : Joël Cogneau : conseil scientifique ANAES, Chambray-Les-Tours. Michel Garabedian : conseil scientifique ANAES, Paris.

*Patrick Davous : Chef de service,
service de neurologie, centre hospitalier Victor Dupouy, 69, rue du Lieutenant-Colonel-Prudhon, 95107 Argenteuil, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : Recommandations ANAES et références.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-0801, 1999, 4 p*

RECONNAÎTRE ET SURVEILLER UNE PHACOMATOSE CHEZ L'ADULTE

P WOLKENSTEIN, J ZELLER, S RICHARD

Le terme de phacomatoses désigne des entités souvent héréditaires, caractérisées par la présence d'anomalies congénitales plus ou moins diffuses et multiples du développement, sous forme de malformations, de tumeurs ou d'hamartomes. Ces malformations sont en relation avec un trouble portant sur les feuilletts embryonnaires primitifs, intéressant principalement les formations d'origine ectodermique (peau, système nerveux, rétine), mais non exclusivement.

© 1999, Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Certaines génodermatoses peuvent être regroupées sous l'appellation de phacomatose. À la lumière des progrès de la génétique moléculaire, cette dénomination paraît artificielle, rassemblant des maladies hétérogènes cliniquement, par leur physiopathologie et par leur origine moléculaire, telles les neurofibromatoses, la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) et la maladie de von Hippel-Lindau (VHL). Chacune a des critères diagnostiques précis et nécessite un suivi particulier en fonction des multiples atteintes qui les caractérisent.

NEUROFIBROMATOSES

Nosologie

Les neurofibromatoses recouvrent des entités bien distinctes, n'ayant en commun que certains signes cutanés.

Ce terme de neurofibromatose regroupe au moins deux maladies différentes, à transmission autosomique dominante : la neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de von Recklinghausen, et la neurofibromatose de type 2 (NF2).

Neurofibromatose de type 1 ^[9]

Épidémiologie et génétique ^[1]

La NF1 est la plus fréquente des neurofibromatoses, avec une incidence d'environ 1/3 000 à 3 500 naissances. Elle est transmise sur le mode autosomique dominant. Son gène a été localisé sur le chromosome 17, dans la région 17q11.2. Sa pénétrance est virtuellement de 100 % à l'âge de 5 ans, et les mutations de novo en représentent environ la moitié des cas. Son expression phénotypique est variable, y compris au sein d'une même famille. Le produit du gène *NF1*, la neurofibromine, est une protéine intervenant dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaires.

Tableau I. – Critères diagnostiques* de neurofibromatose de type 1 (NF1). (Conférence de consensus du NIH 1988).

- Six taches « café au lait » ou plus de plus de 15 mm chez des individus pubères
- Deux neurofibromes ou plus de n'importe quel type ou un neurofibrome plexiforme
- Des lentigines axillaires ou inguinales
- Un gliome optique
- Deux nodules de Lisch ou plus (hamartomes iriens)
- Une lésion osseuse caractéristique comme une dysplasie sphénoïde, un amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose
- Un parent du premier degré atteint de NF1 suivant les critères précédents

* Les critères diagnostiques de NF1 sont rencontrés chez un individu si deux ou plus des critères cités sont trouvés.

Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques de NF1 sont résumés dans le tableau I. Parmi ces sept critères diagnostiques, quatre sont retrouvés à l'examen clinique.

Signes cardinaux

Les taches « café au lait » sont les premières manifestations de la NF1 (fig 1). Elles sont souvent congénitales. À l'adolescence, elles sont présentes dans plus de 90 % des cas. Elles constituent un des meilleurs signes diagnostiques de NF1.

Les lentigines ont l'aspect de taches « café au lait » de petite taille, siégeant électivement dans les plis axillaires, inguinaux et sous-mammaires (fig 2). On les retrouve dans 80 % des cas à l'âge adulte.



1 Taches « café au lait » au cours de la neurofibromatose de type 1.



2 Lentiginosae axillaires au cours de la neurofibromatose de type 1.



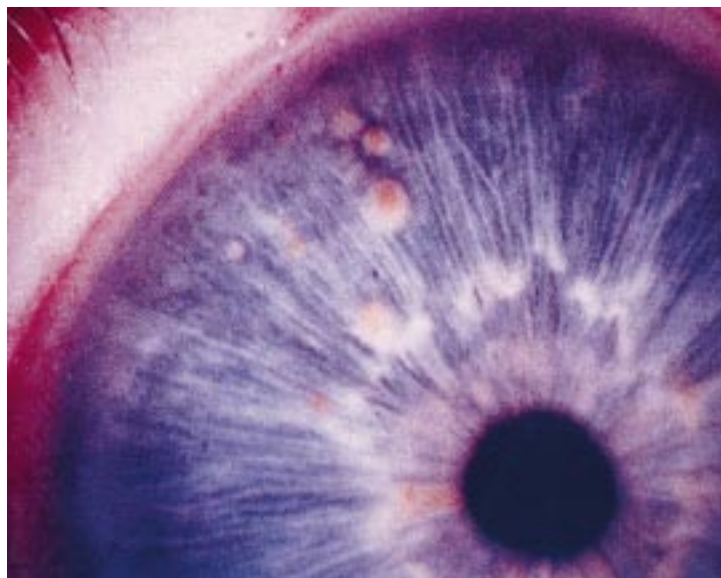
3 Neurofibromes cutanés au cours de la neurofibromatose de type 1.

Les **neurofibromes** sont des tumeurs bénignes (fig 3). Elles sont molles, mobiles avec la peau, sessiles ou pédiculés, à type de molluscum pendulum. Ils n'apparaissent qu'à la puberté et sont exceptionnellement absents à l'âge adulte (95 % des adultes en sont atteints).

Les **neurofibromes plexiformes diffus** étaient autrefois nommés, dans leur forme importante, « névromes plexiformes » ou « tumeurs royales » (fig 4). Ce sont des tuméfactions cutanées et sous-cutanées de taille très variable (de quelques centimètres à plusieurs dizaines de centimètres, voire étendues à tout un segment corporel). Ils sont souvent congénitaux et toujours visibles avant l'âge de 5 ans. Retrouvés dans un tiers des cas, ils tendent à se développer à partir de l'adolescence.



4 Neurofibrome plexiforme au cours de la neurofibromatose de type 1.



5 Nodules de Lisch au cours de la neurofibromatose de type 1.

Les **nodules de Lisch** sont de petits hamartomes iriens qui n'entraînent aucun trouble de la fonction visuelle (fig 5). Leur taille et leur nombre augmentent avec l'âge. Ils sont présents dans plus de 90 % des cas après 16 ans.

Le **gliome des voies optiques** est la tumeur intracrânienne la plus fréquente au cours de la NF1. Son incidence estimée est proche de 15 %. Sa recherche dans un but diagnostique est rarement nécessaire. À l'inverse, la découverte d'un gliome des voies optiques commande une enquête diagnostique NF1 (25 % des gliomes des voies optiques sont associés à une NF1).

Les **atteintes osseuses spécifiques** sont les dysplasies des os longs, les dysplasies des ailes sphénoïdes, les dysplasies vertébrales.

Démarche diagnostique

Le tableau II résume la fréquence des différents critères diagnostiques en fonction de l'âge. Chez l'adulte, le diagnostic de NF1 est en règle facile sur les données de l'examen clinique. Le diagnostic

moléculaire, parfois possible, est exceptionnellement nécessaire. Il peut être fait dans les formes familiales, par analyse de ségrégation des polymorphismes de l'acide désoxyribonucléique (ADN).

Complications

La fréquence des complications de la NF1 figure dans le tableau II. Chez l'adulte, la plus redoutable des complications est le neurofibrosarcome, ou tumeur maligne des gaines nerveuses.

Suivi des malades [2, 7]

En dehors du traitement des manifestations cutanées qui constitue la demande prioritaire des malades adultes, un suivi est nécessaire pour la détection précoce des complications de la NF1. La NF1 est une maladie dont la gravité augmente généralement avec l'âge. Nous ne disposons d'aucun signe prédictif de l'évolution. Même devant des formes de NF1 qui paraissent bénignes, un suivi doit être proposé. Ce suivi est essentiellement clinique. Les examens effectués à titre systématique

Tableau II. – Fréquence des signes, des symptômes et des complications au cours de la neurofibromatose de type 1 (NF1).

Peau		
TCL	99 à 100 %	< 5 ans
Lentigines	50 à 80 %	> 10 ans
Neurofibromes cutanés	100 %	< 30 ans
Neurofibromes nodulaire	15 à 24 %	enfance, adulte
Neurofibromes plexiformes	30 à 39 %	< 5 ans
Xanthogranulome juvénile	1 à 2 %	enfance
Œil		
Nodules de Lisch	67 à 82 %	> 6 ans
Gliome optique symptomatique	15 %	petite enfance
Squelette		
Pseudarthrose	3 à 4 %	enfance
Scoliose nécessitant chirurgie	2 à 4,4 %	enfance, adolescence
Système nerveux		
Difficultés d'apprentissage	33 à 70 %	enfance
Épilepsie	6 à 7 %	enfance
Hydrocéphalie	1,5 à 2,6 %	enfance
Cancers		
Neurofibrosarcome	3 à 5 %	adolescence, adulte
Leucémie	< 0,1 %	
Tumeur carcinoïde	0,6 à 1,5 %	
HTA		
Phéochromocytome	5 %	adulte
	1 %	adulte

TCL : taches « café au lait » ; HTA : hypertension artérielle.

sont peu rentables pour le malade. L'examen clinique peut facilement identifier des complications, telle une hypertension artérielle liée à une sténose de l'artère rénale ou à un phéochromocytome. Les examens complémentaires ne sont effectués que sur des arguments cliniques. Compte tenu de la diversité des atteintes et des problèmes rencontrés au cours de la NF1, le suivi multidisciplinaire, dans des centres spécialisés, en relation étroite avec le médecin généraliste et/ou le pédiatre, est souhaitable.

● Neurofibromatose de type 2 [2]

Épidémiologie et génétique

La NF2 était anciennement dénommée « neurofibromatose acoustique ». Son incidence est de 1/33 000 à 40 000 naissances. Le gène de la NF2 a été identifié sur le chromosome 22 dans la région 22q12.2. C'est un suppresseur de tumeur. La pénétrance du gène est complète à l'âge de 60 ans et les mutations de novo représentent environ 50 % des cas.

Critères diagnostiques

- Le diagnostic de NF2 est porté :
- soit devant des tumeurs bilatérales de la huitième paire de nerfs crâniens (visualisées par tomodensitométrie [TDM] ou imagerie par résonance magnétique [IRM]) ;
 - soit devant l'association d'un parent au premier degré atteint de NF2 et d'une tumeur unilatérale du nerf vestibulocochléaire, ou de deux des signes suivants : neurofibrome, schwannome d'une autre localisation, méningiome, gliome épendymaire, cataracte juvénile postérieure.

Manifestations cliniques

Les taches « café au lait » sont présentes dans environ la moitié des cas, beaucoup moins nombreuses qu'au cours de la NF1, généralement au nombre de deux.

Les tumeurs cutanées, schwannomes et moins fréquemment neurofibromes sont présentes chez environ 70 % des malades ; elles sont peu nombreuses, moins d'une dizaine.

Les anomalies oculaires sont fréquentes. Soixante-dix pour cent des malades ont une cataracte juvénile postérieure.

Les schwannomes vestibulaires sont quasiment constants (90 % des cas). Le diagnostic en est généralement fait à la troisième décennie.

Des méningiomes sont présents dans 50 % des cas.

Des schwannomes du système nerveux central, d'autre localisation que vestibulaire, des épendymomes, ou des neurofibromes spinaux sont fréquents.

Pronostic et suivi

Le pronostic de la NF2 est souvent catastrophique, avec une espérance de vie de l'ordre de 50 ans. Le suivi doit associer neurochirurgiens et oto-rhino-laryngologistes.

SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE [3]

● Épidémiologie et génétique

La STB (encore désignée sous l'acronyme d'EPILOIA [epilepsy low intelligence adenoma sebaceum]) est une maladie génétique à transmission autosomique dominante. Son incidence est d'environ 1/10 000 naissances. Deux locus majeurs ont été reconnus sur les chromosomes 16 (16p13) et 9 (9q34). Plus de la moitié des cas sont sporadiques, liés à des mutations survenant de novo. La pénétrance de la STB est de l'ordre de 95 %, son expressivité est très variable à l'intérieur d'une même famille.

● Signes cliniques

Le tableau III résume la fréquence des différents signes cliniques, symptômes et complications de la STB à l'âge adulte.

Signes cutanés [8]

Les angiofibromes (fig 6) apparaissent vers 5-7 ans, parfois plus tôt ; 85 % des adultes ayant une STB en sont porteurs. Ils sont symétriquement distribués dans les sillons nasogéniens, sur les joues et la région péri-buccale. Ce sont de petits nodules saillants, roses à rouges, avec de fines télangiectasies, et de consistance ferme. Histologiquement, ils sont à double composante, fibreuse et vasculaire.

Tableau III. – Fréquence des signes, des symptômes et des complications au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville à l'âge adulte.

Signes	Fréquence
Angiofibromes	85 %
Fibromes unguéaux (tumeurs de Kœnen)	20-50 %
Plaques « peau de chagrin »	20-80 %
Taches achromiques	90 %
Épilepsie	60 %
Retard mental	50 %
Tumeurs cérébrales (tubers)	80 %
Phacomés réiniens	50 %
Angiomyolipomes rénaux	60-80 %
Lymphangiomyomatose	1 %
Atteintes osseuses	60 %



6 Angiofibromes au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville.



7 Tumeurs de Koenen au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Signes neurologiques

L'**épilepsie**, le plus souvent généralisée, est fréquente, environ 60 % des cas. Les **spasmes** en flexion et l'**hypersarythmie** (succession ininterrompue d'ondes lentes et de pointes de très grande amplitude sur tout le scalp à l'électro-encéphalogramme) sont très évocateurs.

Le **retard mental** existe dans plus de 50 % des cas. Des **troubles du comportement** sont fréquents.

Les **tumeurs cérébrales** sont présentes dans 80 % des cas.

La TDM et l'IRM permettent d'identifier des lésions très spécifiques : **nodules sous-épendymaires** souvent multiples et précocement calcifiés, **tubers** cérébraux et cérébelleux, corticaux et sous-corticaux, plus rarement astrocytomes, spongioblastomes et gliomes.

Autres signes

Les **hamartomes** ou **phacomés rétiniens** sont présents dans environ 50 % des cas à l'âge adulte. Les **angiomyolipomes** rénaux multiples sont présents dans 60 à 80 % des cas à l'âge adulte. Les **kystes** rénaux multiples, plus précoces, sont également fréquents.

Peuvent apparaître une hématurie, une protéinurie, une masse lombaire. La transformation maligne est exceptionnelle.

La **lymphangiomyomatose** est une atteinte pulmonaire exceptionnelle, se développant dans moins de 1 % des cas. Elle est de survenue tardive et de pronostic gravissime.

Les **atteintes osseuses** sont présentes dans les deux tiers des cas et peuvent être une aide au diagnostic : images pseudokystiques des phalanges, ostéosclérose avec aspect pagétoïde de la voûte crânienne, des autres os plats et des os longs.

● Diagnostic

Dans la majorité des cas, à l'âge adulte, les malades sont porteurs d'une lésion pathognomonique : angiofibromes faciaux, tumeurs de Koenen,

Les **fibromes unguéaux** ou **tumeurs de Koenen** (fig 7) sont des excroissances pédiculées, rouges ou couleur chair, souvent kératosiques à leur partie distale, qui se développent à partir du lit de l'ongle (plus fréquemment sur les orteils que sur les doigts). Ils n'apparaissent en règle qu'à partir de la puberté. Leur fréquence est estimée, selon les séries, de 20 à 50 % à l'âge adulte. Multiples, ils sont pathognomoniques de la STB. Histologiquement, ce sont aussi des angiofibromes.

Les **plaques « peau de chagrin »** sont des hamartomes de type collagène, plaques épaisses, fermes, élastiques, bosselées à surface en « peau d'orange », de quelques millimètres à plus de 10 cm, de couleur chair, brun clair ou rose, souvent dorsolombaires (fig 8). Elles apparaissent à partir de la deuxième décennie. Leur incidence varie, selon les séries, de 20 à 80 %.

Les **taches achromiques**, souvent congénitales, sont des macules d'un blanc très contrasté aux contours bien tracés, effilées, parfois en confettis (fig 9). Elles sont présentes dans plus de 90 % des cas.

Des molluscum pendulum des épaules et du haut du dos, des tumeurs fibromateuses gingivales, des puits dentaires, une hyperplasie gingivale et une macroglossie sont des signes moins évocateurs.



8 Plaques « peau de chagrin » au cours la sclérose tubéreuse de Bourneville.



9 Taches achromiques au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

plaques fibreuses du front et du cuir chevelu, angiomyolipomes rénaux, nodules sous-épendymaires ou tubers corticaux multiples, hamartomes rétiens.

● **Suivi des malades**

Le diagnostic de STB doit être porté pour détecter et traiter au mieux les atteintes neurologiques, rénales, cardiaques, voire pulmonaires, qui sont les causes principales de décès. Chez l'adulte, il est conseillé de rechercher et de suivre les angiomyolipomes rénaux de manière annuelle par imagerie. Les manifestations cutanées affchantantes (angiofibromes faciaux) ou gênantes (tumeurs de Koenen) peuvent être traitées par chirurgie ou laser.

MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU

● **Épidémiologie et génétique** [4]

La maladie de VHL atteint une personne sur 36 000. C'est une affection héréditaire à transmission autosomique dominante. Sa pénétrance est complète à l'âge de 60 ans. Le gène *VHL* est localisé sur le bras court du chromosome 3 (3p25-26). Il code pour une protéine régulant négativement l'expression du facteur de croissance

Tableau IV. – Lésions majeures au cours de la maladie de von Hippel-Lindau.

Signes	Fréquence
Hémangioblastome du système nerveux central	60-80 %
Hémangioblastome rétinien	50-60 %
Kystes et tumeurs pancréatiques	30-70 %
Tumeur du sac endolymphatique	2-10 %
Phéochromocytomes	11-19 %
Cancers à cellules claires ou kystes rénaux	30-70 %

endothélial vasculaire (VEGF). La mutation germinale causale est identifiable chez 70 à 100 % des patients et les mutations de novo sont peu fréquentes.

● **Critères diagnostiques** [5, 6]

Le diagnostic doit être porté cliniquement chez tout patient présentant au moins deux hémangioblastomes, quelle que soit leur localisation, ou un hémangioblastome et une autre lésion majeure. Le tableau IV résume la fréquence des différentes atteintes de la maladie de VHL. En cas de cancer du rein bilatéral, de tumeur ou kyste pancréatique, le diagnostic doit être évoqué et la maladie de VHL recherchée.

Le diagnostic génétique est maintenant disponible en routine, et la mutation du gène *VHL*

causale peut être identifiée dans 70 à 100 % des familles. Des corrélations génotype-phénotype, capitales pour la prise en charge des sujets à risque, sont déjà établies en ce qui concerne le phéochromocytome.

● **Suivi des malades**

La majorité des tumeurs étant accessibles à un traitement, le diagnostic précoce de l'affection et la surveillance régulière sont les clés d'une prise en charge médicale efficace. Des explorations systématiques sont nécessaires chez tout patient atteint ou suspecté de VHL : dosage des métanéphrines urinaires, IRM du névraxe, examen ophtalmologique approfondi, scanner abdominal ou échographie. Une surveillance annuelle est recommandée. Il existe un groupe national d'étude de la maladie (Pr Stéphane Richard, hôpital Necker) et des consultations spécialisées.

CONCLUSION

Chacune de ces phacomatoses a des critères diagnostiques, une évolution et un suivi différents. À l'âge adulte, une fois le diagnostic suspecté, une confirmation auprès d'une équipe experte est le plus souvent nécessaire. Les modalités de suivi sont alors définies et expliquées au malade. Ce suivi implique généralement une filière de soins constituée de spécialistes dans le domaine et du médecin traitant, en relation avec les associations de malades.

Pierre Wolkenstein : Praticien hospitalier.

Jacques Zeller : Attaché-consultant.

Service de dermatologie, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France.

Stéphane Richard : Professeur à l'école des Hautes-Études, attaché,

service de néphrologie, groupe hospitalier Necker-Enfants malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Wolkenstein, J Zeller et S Richard. Reconnaître et surveiller une phacomatose chez l'adulte. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0410, 1999, 5 p

RÉFÉRENCES

[1] Bahuau M, Vidaud M, Vidaud D. Revue : Neurofibromatose. Génétique et physiopathologie moléculaire de la NF1. *Méd Ther* 1997 ; 3 : 623-628

[2] Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997 ; 278 : 51-57

[3] Kwiatkowski DJ, Short MP. Tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 348-354

[4] Maher ER, Kaelin W. Von Hippel-Lindau disease. Molecular review. *Medicine* 1997 ; 76 : 381-391

[5] Richard S, Campello C, Taillandier L, Parker F, Resche F. Hemangioblastoma of the central nervous system in von Hippel-Lindau disease. *J Intern Med* 1998 ; 243 : 547-553

[6] Richard S, Giraud S, Hammel P, Beroud C, Joly D, Olschwang S et al. La maladie de von Hippel-Lindau : une maladie à impacts tissulaires multiples. *Presse Méd* 1998 ; 27 : 1112-1120

[7] Rodriguez D, Wolkenstein P, Zeller J, Aubourg P. Prise en charge de la neurofibromatose de type 1 : de l'enfant à l'adulte. *Méd Ther* 1997 ; 3 : 629-635

[8] Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 1-5

[9] Zeller J, Hovnanian A. La maladie de von Recklinghausen. *Ann Dermatol Vénéréol* 1992 ; 119 : 405-410

SARCOÏDOSE

C CHAPELON-ABRIC

La sarcoïdose est une granulomatose multisystémique fréquente, d'étiologie inconnue, touchant l'adulte jeune dont les principales localisations sont les ganglions, en particulier médiastinaux, le parenchyme pulmonaire, la peau et les yeux.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Le granulome sarcoïdien peut être présent dans la quasi totalité des organes, provoquant des tableaux cliniques extrêmement polymorphes. Certaines localisations rares méritent d'être connues car elles menacent le pronostic vital : neurologique, cardiaque, rénale.

Cette affection fréquente, 40 cas pour 100 000, s'observe dans les deux sexes, préférentiellement chez les sujets de race noire, entre 20 et 40 ans.

Son diagnostic repose sur plusieurs critères (tableau I). La lésion histologique caractéristique est un granulome tuberculoïde, composé de cellules géantocellulaires et épithélioïdes, sans nécrose caséuse et entouré d'une couronne lymphocytaire.

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

Dans 42 % des cas, la sarcoïdose est découverte lors d'un cliché du thorax systématique. Les autres manifestations souvent révélatrices sont ^[1, 3] :

- des signes respiratoires (19 %) ;
- des signes généraux (15 %) ;
- un syndrome de Lofgren (lymphome hilaire bilatéral et érythème noueux (9 %) ;
- des arthralgies (6 %) ;
- des signes cutanés (4 %) ;
- des troubles oculaires (4 %) ;
- une atteinte parotidienne (1 %).

SIGNES CLINIQUES

Le signes vont dépendre du ou des organes atteints (cités par ordre de fréquence décroissante) ^[1, 3]. La multiplicité des localisations impose un examen clinique complet. Des signes généraux sont fréquents, le plus souvent modérés, qu'il s'agisse d'une fièvre, d'un amaigrissement ou d'une asthénie. **L'intradermoréaction à la tuberculine est négative dans 75 % des cas.**

Tableau I. – Critères diagnostiques.

- Éléments cliniques et radiologiques évocateurs
- Absence de cause pouvant induire une granulomatose (particules anorganiques, tuberculose..)
- Preuve histologique
- Atteinte de plusieurs organes
- Particularités immunologiques :
 - dépression de l'hypersensibilité retardée
 - augmentation du rapport CD4/CD8 dans les organes atteints
 - hyperactivité des cellules B
- Indices d'activité :
 - enzyme de conversion augmentée
 - fixation du gallium radioactif
- Perturbation du bilan phosphocalcique, angiographie rétinienne

● Atteinte médiastinopulmonaire

Cette localisation est présente dans la très grande majorité des cas et peut engendrer une dyspnée, une toux, des douleurs thoraciques

La classification radiologique a un intérêt pronostique :

- ✓ **Stade 0 : radiographie normale.**
- ✓ **Stade I : lymphome hilaire bilatéral, grossièrement symétrique, non compressif, même lorsque les adénopathies sont volumineuses.**
- ✓ **Stade II : lésions micronodulaires ou réticulo- micronodulaires des deux champs pulmonaires.**
- ✓ **Stade II A : lésions parenchymateuses associées à la persistance de lymphome hilaire.**
- ✓ **Stade II B : lésions parenchymateuses sans adénopathie médiastinale.**
- ✓ **Stade III : lésions parenchymateuses suggérant un processus de fibrose et/ou de lésions d'emphysème.**

Les stades I sont de meilleur pronostic que les stades II et III.

Le scanner met en évidence des anomalies parenchymateuses parfois mal visibles sur la

radiographie pulmonaire : nodules périvasculaires ou situés dans les septa interlobulaires et les espaces sous-pleuraux ; épaississement des parois vasculaires ou bronchiques et des septa, images en verre dépoli. Au stade de fibrose débutante, il existe des opacités linéaires irrégulières péribronchovasculaires des hiles vers la périphérie.

Les explorations fonctionnelles respiratoires avec mesure de la capacité de diffusion pulmonaire pour le monoxyde de carbone (DLCO) sont fondamentales pour suivre l'évolution. **Lorsqu'elles sont anormales, il existe en principe un syndrome restrictif** (diminution des volumes, de la compliance, de la Pa O₂, de la Pa CO₂) **associé à une baisse de la capacité de transfert du monoxyde de carbone.**

La fibroscopie bronchique, avec biopsies systématiques couplées au lavage bronchiolo-alvéolaire, complète les investigations pneumologiques. L'atteinte bronchique est quasi constante, le plus souvent asymptomatique, découverte lors des biopsies. Le lavage confirme **l'alvéolite quand il existe une hypercellularité avec hyperlymphocytose supérieure à 15 % et un rapport CD4/CD8 élevé.**

Au stade de fibrose, la lymphocytose a disparu, remplacée par une élévation des polynucléaires neutrophiles.

● Atteinte ganglionnaire

Les adénopathies sont en règle asymptomatiques, fermes et indolores, non inflammatoires, de taille variable. Elles peuvent siéger au niveau de toutes aires. Des adénopathies profondes, en dehors des chaînes médiastinales, peuvent s'observer et être révélatrices, posant parfois de difficiles problèmes diagnostiques différentiels de celui d'un lymphome. L'évolution est en règle favorable avec ou sans traitement.

● Manifestations articulaires

Les manifestations articulaires sont très fréquentes et très souvent inaugurales. Les arthralgies et arthrites s'intègrent le plus souvent dans le cadre du syndrome de Lofgren, dont elles partagent l'évolution favorable. Les arthralgies et les arthrites touchent surtout les grosses articulations (**principalement chevilles**, genoux, poignets), de façon symétrique, fugace, migratrice et de rythme inflammatoire. Ce n'est qu'au stade rare d'arthrite chronique que les radiographies osseuses se

modifient et que la biopsie synoviale permet de retrouver un granulome sarcoïdien.

● **Atteinte hépatosplénique**

L'hépatosplénomégalie est le plus souvent asymptomatique. Le scanner abdominal les confirme et révèle fréquemment des nodules hypodenses intrahépatiques et intraspléniques

● **Atteinte cutanée**

En dehors des lésions non spécifiques, tel que l'érythème noueux (présent dans 17 % des cas), la sarcoïdose présente un polymorphisme cutané majeur. Les lésions les plus fréquentes sont les sarcoïdes, qui prédominent au niveau du visage et sur la partie supérieure du thorax, le lupus pernio, l'angiolupôïde et les cicatrices chéloïdiennes.

Toutes ces lésions sont accessibles aux biopsies. Les lésions cutanées spécifiques évoluent favorablement avec ou sans traitement ou deviennent chroniques.

● **Atteinte oculaire**

Une atteinte visuelle est observée dans plus de 25 % des cas. Toutes les structures oculaires peuvent être lésées, mais **l'uvéïte antérieure et/ou postérieure en sont l'expression la plus fréquente**. Cette atteinte est parfois asymptomatique, justifiant un examen ophtalmologique systématique. L'uvéïte peut s'intégrer dans le syndrome d'Heerfordt (uvéïte antérieure, hypertrophie parotidienne bilatérale, paralysie faciale périphérique). Le pronostic fonctionnel repose sur la présence de synéchies, mais surtout sur l'existence d'une uvéïte postérieure qui, non traitée et localisée près de la macula, peut évoluer vers la cécité.

● **Atteinte osseuse**

Les localisations osseuses sont observées dans 5 à 15 % des cas, le plus souvent latentes et indolores. Elles siègent surtout au niveau des os tubulaires des extrémités (90 % des cas). Les tissus en regard sont, en principe, normaux. Radiologiquement, il existe trois formes : forme lytique à grande bulle, forme kystique circonscrite cystoïde, forme diffuse microgéoïdique.

● **Atteinte neuromusculaire** ^[2]

Les localisations neurologiques peuvent être multiples, diffuses et touchent, par fréquence décroissante, les méninges, le système nerveux central, les nerfs crâniens, le système nerveux périphérique et les muscles. Cette atteinte met en jeu le pronostic fonctionnel et vital.

L'atteinte méningée est le plus souvent asymptomatique, caractérisée par une hypercellularité à prédominance lymphocytaire, une hyperprotéinorachie avec parfois une augmentation des gammaglobulines, une élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine du liquide céphalorachidien (LCR).

L'atteinte du système nerveux central (SNC) peut siéger au niveau de l'encéphale, du tronc cérébral et du cervelet. Les principales manifestations sont :

- une hydrocéphalie ;
- des crises comitiales ;
- des troubles psychiques ;
- des manifestations neuroendocriniennes (diabète insipide ++).

En fait, tous les signes neurologiques centraux peuvent être observés.

L'atteinte d'un ou de plusieurs nerfs crâniens est souvent associée à d'autres signes neurologiques (méningés, centraux, périphériques ou musculaires). La paralysie du nerf facial, en règle périphérique, est la plus classique.

Les neuropathies périphériques sont le plus souvent sensitivomotrices symétriques, ou à type de multi-mononévrites, en particulier du cubital et du sciatique poplité externe.

Les myopathies sarcoïdiques, avec enzymes musculaires normales, surviennent préférentiellement chez les femmes ménopausées. Les formes pseudotumorales et nodulaires sont classiques mais rares.

L'électromyogramme (EMG), les potentiels évoqués visuels et auditifs, le scanner cérébral et l'imagerie à résonance magnétique (IRM), (prescrits en fonction des signes cliniques) confirment l'atteinte neurologique, apprécient sa gravité, tentent de préciser l'origine sarcoïdique des lésions par la recherche d'une atteinte multifocale. Dans certains cas, des biopsies musculaires, neuromusculaires, médullaires, méningées, voire cérébrales stéréotaxiques sont nécessaires pour confirmer le diagnostic de neurosarcoïdose.

L'évolution sous corticoïdes est variable. L'atteinte méningée et celle des nerfs crâniens sont de bon pronostic ; l'évolution de l'atteinte centrale est en règle favorable, associée aux traitements spécifiques. L'évolution des neuropathies périphériques et surtout des atteintes musculaires de type myopathique est moins bonne.

● **Atteinte cardiaque** ^[4, 5]

La présence de signes cliniques et/ou électriques est le témoin constant d'une infiltration myocardique diffuse et sévère. Il est donc primordial de rechercher cette localisation. Les circonstances de découverte et les signes cliniques des sarcoïdoses cardiaques sont non spécifiques. **La mort subite, parfois révélatrice, est possible, par trouble du rythme ventriculaire grave, ou par bloc auriculoventriculaire du troisième degré**. Des signes d'insuffisance cardiaque congestive, le plus souvent chronique, sont observés dans plus d'un tiers des cas, des sarcoïdoses cardiaques. L'atteinte péricardique est le plus souvent asymptomatique.

L'électrocardiogramme (ECG) est pathologique dans près de 50 % des cas des sarcoïdoses. Les troubles de la conduction sont les plus fréquents, ainsi que les troubles du rythme ventriculaire. Leur présence peut conduire à la prescription d'un holter ECG sur 24 heures et d'une étude électrophysiologique du faisceau de His. L'échocardiographie peut révéler une atteinte asymptomatique ou confirmer une suspicion lors de la découverte d'anomalies septales, d'un épaississement des parois ventriculaires avec diminution de la fraction d'éjection, d'une dilatation ventriculaire ou d'un trouble de la relaxation ventriculaire gauche.

La scintigraphie au thallium est pathologique dans 17 à 32 % des sarcoïdoses et dans 75 % des cas de sarcoïdoses cardiaques. Elle révèle des hypofixations localisées ou une hétérogénéité diffuse qui régressent sous dipyridamole, ou lors de la redistribution et ne sont pas aggravées par l'effort.

Les risques majeurs sont la mort subite et l'insuffisance cardiaque résistante aux traitements. La corticothérapie doit être instituée dès les premiers

Tableau II. – Fréquence des localisations et manifestations.	
Médiastinopulmonaire	90 %
Ganglionnaires	70 %
Articulaires : arthralgies	50 %
Hépatosplénomégalie	15-30 %
Peau	25 %
Ophthalmologie	25 %
Os	5-15 %
Neurologique	5-15 %
Glandes exocrines	6-9 %
Cardiaque	5 %
Rénale	1 %
ORL	< 1 %
Plèvre	< 1 %
Digestive	< 1 %
Génito-urinaire	< 1 %
Glandes endocrines	< 1 %

signes cliniques et/ou électriques. Les thérapeutiques cardiologiques appropriées doivent toujours être prescrites.

● **Atteinte des glandes exocrines**

La parotidomégalie, souvent bilatérale, peut être très volumineuse, mais le plus souvent non douloureuse et recouverte d'une peau normale. Elle peut, par compression, entraîner une paralysie faciale périphérique.

L'atteinte des glandes salivaires accessoires et lacrymales est fréquente et doit être recherchée par un test au sucre et un test de Schirmer Rose Bengale.

● **Atteinte rénale** ^[6]

L'atteinte rénale spécifique, sans lien avec une éventuelle hypercalcémie, avec insuffisance rénale, est observée dans moins de 1 % des cas. Il s'agit d'une néphropathie interstitielle granulomateuse avec protéinurie absente ou modérée, insuffisance rénale corticosensible, leucocyturie aseptique, hématurie microscopique. L'atteinte rénale est de bon pronostic et répond aux fortes doses de corticoïdes.

Les autres localisations sont tout à fait exceptionnelles (tableau II).

EXAMENS PARACLINIQUES

● **Biologie**

Biologiquement, il est possible d'observer :
– des modifications non spécifiques : hypergammaglobulinémie, élévation des immunoglobulines sériques, syndrome inflammatoire, augmentation des phosphatases alcalines et des gamma GT, hyperuricémie ;
– des modifications non spécifiques mais plus évocatrices :élévation du lysozyme, surtout, élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, hypercalciurie et hypercalcémie par hyperproduction de calcitriol (éventuellement dosable).

● **Examens morphologiques**

Les examens morphologiques, en dehors des explorations pulmonaires, doivent être discutés cas par cas, en fonction de la localisation. La scintigraphie au Gallium s'individualise par le fait

qu'elle peut mettre en évidence une diffusion du processus granulomateux. Cet examen radioactif est cependant onéreux et de réalisation difficile.

● **Examens histologiques**

La recherche d'une preuve histologique doit être systématique.

- En pratique courante seront proposées :
- des biopsies d'un élément facilement accessible (ganglion périphérique, lésion cutanée) ;
 - des biopsies bronchiques ;
 - une biopsie des glandes salivaires accessoires.

En cas de négativité, se discutent des gestes plus lourds, comme une ponction-biopsie-hépatique, une médiastinoscopie.

ÉVOLUTION

L'évolution de la sarcoïdose est fonction du stade à laquelle elle est découverte, des localisations, mais aussi de l'activité respective de ces dernières.

- La sarcoïdose peut être découverte :
- alors qu'elle est inactive ou en voie de guérison spontanée, imposant alors une simple surveillance ;
 - alors qu'elle est active et évolutive, conduisant alors à rechercher l'extension du processus granulomateux, à déterminer en fonction des localisations les risques fonctionnels ou vitaux et donc de décider éventuellement d'une thérapeutique ;

– alors qu'elle est chronique et stable, en particulier pour les atteintes pulmonaires, ganglionnaires et cutanées, justifiant aussi une simple surveillance.

La décision thérapeutique doit tenir compte de tous ces éléments, sans oublier le fait qu'il s'agit d'une maladie bénigne dont le pronostic spontané, en dehors de quelques localisations, est favorable dans 70 % des cas.

TRAITEMENT

● **Modalités thérapeutiques**

Anti-inflammatoires non stéroïdiens : Voltarène®, Indocid®.

Plaquenil® : 2 à 3 cp à la phase d'attaque.

Corticoïdes + + +.

Par voie générale : prednisone.

La corticothérapie est toujours débutée par une dose d'attaque qui varie entre 0,5 et 1 mg/kg/j pendant 1 à 3 mois. Si l'évolution est favorable, la posologie est ensuite diminuée très progressivement. La durée du traitement est au minimum de 12 mois. Dans les formes graves, des bolus de solumédrol peuvent être proposés.

Par voie locale : en cas d'atteinte oculaire, nasale, cutanée.

Autres immunosuppresseurs : en cas de corticorésistance.

● **Indications thérapeutiques**

Indications immédiates de la corticothérapie

- Atteinte cardiaque.
- Atteinte neurologique.
- Atteinte rénale.
- Hypercalcémie.
- Uvéïte.

Indications non systématiques de la corticothérapie

- Signes généraux ou syndrome inflammatoire sévères, persistants, résistants aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Atteinte cutanée inesthétique, résistante au Plaquenil®.
- Aggravation d'une atteinte pulmonaire au cours des bilans ou évolution vers une polynucléose lors du lavage broncho-alvéolaire (LBA).

● **Conseils nécessaires**

- En dehors du régime sans sel, pauvre en sucre, lié à une corticothérapie, les patients doivent :
- éviter l'exposition solaire ;
 - arrêter le tabac ;
 - éviter les aliments riches en calcium, ou les traitements avec du calcium ou de la vitamine D ;
 - surseoir à une intervention chirurgicale (cicatrices chéloïdiennes) ;
 - éviter les inhalations de polluants.

Catherine Chapelon-Abric : Praticien hospitalier, médecine interne 2, service du Pr Piette, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13, hôpital du Perpétuel Secours, Levallois, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Chapelon-Abric. Sarcoïdose. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0450, 1998, 3 p

RÉFÉRENCES

[1] Chapelon C, Uzzan B, Piette JC, Jacques C, Coche E, Godeau P. La sarcoïdose en médecine interne. Étude coopérative de 554 cas. *Ann Med Intern (Paris)* 1984 ; 135 : 125-131

[2] Chapelon C, Ziza JM, Piette JC, Levy Y, Raguin G, Wechsler B et al. Neuro-sarcoidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine (Baltimore)* 1990 ; 69 : 261-276

[3] Chrétien J, Roche N, Stanislas-Leguern G. Sarcoïdose. In : Traité de médecine. Paris : Flammarion, 1996 : 196-207

[4] Fleming HA. Sarcoid heart disease. [editorial]. *Br Med J* 1986 ; 292 : 1095-1096

[5] Godeau P, Chapelon-Abric C. Cardiomyopathies sarcoïdosi-ques. À propos de dix cas. *Bull Acad Natl Med* 1996 ; 180 : 2005-2018

[6] Meysman M, Sennesael J, Vanderniepen P, Vanden Houte K, Pierré E, Verbeelen D. Renal failure in sarcoidosis. Case report of granulomatous interstitial nephritis and review of the literature. *Acta Clin Belg* 1993 ; 48 : 115-118

SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE ET CREST SYNDROME

E HACHULLA

La sclérodermie systémique est une maladie primitivement microcirculatoire qui s'accompagne d'une accumulation de collagène et qui touche avec prédilection la peau, le tube digestif, le poumon. La conséquence en est la sclérose qui, au niveau de la peau, a donné son nom à la maladie.

© Elsevier, Paris.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La sclérodermie systémique atteint la femme plus de deux fois sur trois. L'âge de début se situe entre 40 et 50 ans, l'incidence annuelle varie, selon les pays et les méthodes diagnostiques employées, de 2 à plus de 100 pour 100 000 habitants.

S'il semble parfois exister une certaine prédisposition génétique, certains toxiques sont incriminés comme l'exposition à la silice, à certains solvants, à l'utilisation de silicone. La sclérodermie induite par la silice est actuellement reconnue comme une maladie professionnelle, qu'elle soit ou non associée à une silicose pulmonaire (syndrome d'Erasmus).

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le phénomène de Raynaud, les mégacapillaires, la sclérodactylie sont les signes révélateurs dans la majorité des cas. Le *tableau I* rassemble les principales manifestations cliniques à rechercher.

ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC

Capillaroscopie périunguéeale

La microangiopathie caractérise la sclérodermie, elle est observée précocement au lit de l'ongle. Les capillaires sont diminués en nombre, les hémorragies sont fréquentes, le plus caractéristique

est la présence de mégacapillaires qui ne sont pourtant pas pathognomoniques, observés parfois dans le syndrome de Sharp ou la dermatomyosite.

Manométrie œsophagienne

C'est un examen très utile au diagnostic, l'atonie du tiers inférieur de l'œsophage et la diminution de la pression du sphincter du bas œsophage sont observées dans plus de 90 % des cas et peuvent précéder les signes cutanés.

Biologie

Les sclérodermies systémiques s'accompagnent dans deux tiers des cas environ d'anticorps antinucléaires à taux significatif (supérieur ou égal à 1/160). Il peut s'agir d'anticorps antinucléolaires, d'anticorps anticentromères ou d'anticorps anti-Scl 70 (antitopo-isomérase 1).

Explorations pulmonaires

Elles sont parfois une aide au diagnostic, toujours un argument pronostique :

- les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) à l'effort sont utiles pour quantifier l'importance du syndrome restrictif lié à une pneumopathie interstitielle. Elles permettent surtout chez le sujet asymptomatique d'évaluer la capacité de diffusion de monoxyde de carbone (DL/CO) précocement altérée dans les pathologies interstitielles ou en cas d'hypertension artérielle pulmonaire primitive ;
- le scanner thoracique en coupe fine permet très précocement avant les premiers signes cliniques de dépister les atteintes interstitielles (aspects de « verre dépoli », aspects en « nid d'abeilles » plus tardifs témoin d'une évolution fibrosante) ;
- le lavage bronchoalvéolaire peut montrer une alvéolite latente, mais il n'a pas vraiment d'intérêt pronostique et n'est plus pratiqué de manière systématique.

Les examens complémentaires sont réunis dans le *tableau II*.

Physiopathologie

Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont incriminées qui ne sont pas exclusives.

✓ *La participation immunologique est évidente comme en témoigne l'infiltration lymphocytaire T constituée de cellules T activées sécrétant différentes cytokines toxiques pour l'endothélium vasculaire. L'activation lymphocytaire B explique la fréquence des autoanticorps associés.*

✓ *La participation endothéliale n'est plus à démontrer, l'atteinte vasculaire prédomine sur les capillaires et les artérioles, l'activation des cellules endothéliales est précoce et aboutit à la microangiopathie sclérosante. L'activation et la dégranulation mastocytaire souvent observées dans les tissus biopsiés participent vraisemblablement à l'activation de la cellule endothéliale.*

✓ *L'activation fibroblastique aboutit à l'accumulation de collagène source de fibrose tissulaire. C'est essentiellement le TGFβ (transforming growth factor β) synthétisé par les cellules monocytaires qui favorise la prolifération fibroblastique et la synthèse du collagène. Il stimule aussi la production de PDF (platelet derived growth factor). Ce PDF est vasoconstricteur et chimiotactique pour les fibroblastes. Le TNFα (tumor necrosis factor α) semble aussi intervenir par son effet mitogène pour les fibroblastes et cytotoxique pour la cellule endothéliale.*

Tableau I. – Principales manifestations cliniques de la sclérodémie systémique.

Phénomène de Raynaud
<i>Il s’observe dans 95 % des cas de sclérodémie systémique précédant l’apparition de la maladie souvent de plusieurs années. L’intervalle peut être court dans les formes sévères. Il peut être absent dans les formes à début proximal. On observe volontiers à l’œil nu à la sertissure de l’ongle les mégacapillaires (fig 1).</i>
Signes cutanés
<i>La sclérodactylie témoigne de l’entrée en maladie. Il s’agit d’une infiltration scléreuse des doigts prenant au départ un aspect boudiné et infiltré, puis apparaît progressivement une rétraction en flexion des doigts (fig 2). Le risque d’ulcération pulpaire est grand. Ces ulcérations laissent une cicatrice cupuliforme dénommée par les Anglo-Saxons pitting scare. L’ischémie peut entraîner une gangrène distale ou un faux panaris parfois source d’amputation abusive de phalange. D’autres signes cutanés peuvent être observés : télangiectasies (fig 3) surtout des mains, du visage, des lèvres, de la langue, anomalie de la pigmentation cutanée, visualisation de la calcinose sous-cutanée au niveau des doigts ou des membres, couche cornée sous-unguéale. La sclérose cutanée peut déborder les mains, s’étendre aux bras, toucher le tronc ou le visage (lèvre fine, plis radiés, aspect lifté du visage).</i>
Signes digestifs
<i>L’atteinte du tiers inférieur de l’œsophage est extrêmement fréquente donnant une atonie œsophagienne (atteinte quasi constante) et une diminution de la pression du sphincter du bas œsophage favorisant le reflux. D’autres atteintes digestives sont possibles : xérostomie, atteinte motrice duodéno-jéjunale, atteinte du grêle ou atteinte colique source de syndrome occlusif ou de malabsorption.</i>
Signes ostéoarticulaires et musculaires
<i>Arthralgies, polyarthrite, myalgies voire myosites sont parfois observées.</i>
Signes respiratoires
<i>La pneumopathie interstitielle est fréquente souvent lentement évolutive. Son évolution peut se faire vers la fibrose pulmonaire et l’insuffisance respiratoire chronique. D’autres atteintes parenchymateuses pulmonaires sont décrites : épaississement bronchique, dilatation des bronches. Une hypertension artérielle pulmonaire peut être secondaire à la fibrose pulmonaire ou primitive et de pronostic redoutable.</i>
Atteinte rénale
<i>Elle reste rare. La classique crise aiguë sclérodémique associe une insuffisance rénale aiguë, une hypertension artérielle sévère liée à une microangiopathie thrombotique.</i>
Autres manifestations
<i>L’atteinte cardiaque est rarement symptomatique mais les trois tuniques peuvent être touchées. La cardiomyopathie est la conséquence de la microangiopathie ischémique. D’autres atteintes sont possibles : névralgies du trijumeau, vascularite ou polyneuropathie liée à une cryoglobulinémie, atteinte oculaire, hypofertilité.</i>



1 Mégacapillaires bien visibles à l’œil nu, à la sertissure de l’ongle.

CLASSIFICATION DES SCLÉRODERMIES

Le collège des rhumatologues américains a proposé en 1981 des critères de classification des sclérodémies systémiques résumés dans le tableau III.

Il existe des sclérodémies limitées dénommées CREST syndrome (calcinose sous-cutanée -C-, syndrome de Raynaud -R-, dysfonction de l’œsophage -E-, sclérodactylie -S-, télangiectasie -T-) dont les signes sont résumés dans le tableau IV. Il s’agit d’une forme dite bénigne dont le pronostic est



2 Sclérodactylie. Les doigts sont infiltrés, boudinés, en légère flexion irréductible.

surtout conditionné par la sclérose des doigts et le risque de trouble trophique. Les cas d’hypertension

Tableau II. – Examens complémentaires.

Si la sclérodémie est suspectée mais non évidente cliniquement, le diagnostic passera par :

- capillaroscopie périunguéale
- anticorps antinucléaires et anti-Scl 70
- manométrie œsophagienne
- thorax, EFR, scanner thoracique en coupe fine

Si la sclérodémie est typique cliniquement, le bilan d’extension doit comprendre :

- manométrie œsophagienne
- thorax, EFR, scanner thoracique en coupe fine
- ECG, voire échocardiographie (contrôle des pressions pulmonaires)
- fonction rénale et bandelette urinaire

EFR : épreuve fonctionnelle respiratoire ; ECG : électrocardiogramme.



3 Télangiectasies du visage au cours d’un CREST syndrome.

Tableau III. – Critères de classification des sclérodémies.

Critères majeurs : sclérodémie proximale (modification sclérodémique typique de la peau qui est tendue, épaissie, indurée, ne prenant pas le godet, touchant la face, le cou, le tronc ou la partie proximale des membres supérieurs ou inférieurs)

Critères mineurs :

- sclérodactylie
- cicatrice déprimée d’un doigt ou ulcération de l’extrémité d’un doigt
- fibrose pulmonaire des bases

Le diagnostic est retenu s’il y a un critère majeur ou deux critères mineurs

Tableau IV. – Signes cliniques du CREST syndrome.

Calcinose sous-cutanée (C) (10 à 20 % des cas)
Phénomène de Raynaud (R) (95 % des cas)
Atteinte de la motilité œsophagienne (E) (50 à 100 % des cas selon les méthodes de détection)
Sclérodactylie (S) (90 % des cas)
Télangiectasies (T) (10 à 20 % des cas)
La présence d’au moins trois items est nécessaire au diagnostic

artérielle pulmonaire primitive sont rares mais de sombre pronostic. On retrouve presque de façon constante les anticorps anticentromères.

FORMES CLINIQUES OU ASSOCIATION

Les sclérodémies à début aigu peuvent être oedémateuses et sont volontiers corticostensibles.

Tableau V. – Travaux exposant à l'inhalation des poussières renfermant de la silice libre.

Travaux de forage, d'abattage, d'extraction et de transport de minerais ou de roches renfermant de la silice libre
Concassage, broyage, tamisage et manipulation effectués à sec, de minerais ou de roches renfermant de la silice libre
Taille et polissage de roches renfermant de la silice libre
Fabrication et manutention de produits abrasifs, de poudres à nettoyer ou autres produits renfermant de la silice libre
Travaux de ponçage et sciage à sec de matériaux renfermant de la silice libre
Travaux dans les mines de houille
Extraction, refente, taillage, lissage et polissage de l'ardoise
Utilisation de poudre d'ardoise (schiste en poudre) comme charge en caoutchouterie ou dans la préparation de mastic ou aggloméré
Extraction, broyage, conditionnement du talc
Utilisation du talc comme lubrifiant ou comme charge dans l'apprêt du papier, dans certaines peintures, dans la préparation de poudre cosmétique, dans les mélanges de caoutchouterie
Fabrication de carborundum, du verre, de la porcelaine, de la faïence et autres produits céramiques, des produits réfractaires
Travaux de fonderie exposant aux poussières de sables, décochage, ébardage et dessablage
Travaux de meulage, polissage, aiguisage effectués à sec au moyen de meules renfermant de la silice libre
Travaux de décapage ou de polissage au jet de sable
Travaux de construction, d'entretien et de démolition exposant à l'inhalation de poussières renfermant de la silice libre

Des associations existent avec le syndrome de Gougerot-Sjögren, la cirrhose biliaire primitive (syndrome de Reynolds), la thyroïdite de Hashimoto, la polyarthrite rhumatoïde.

Les sclérodémies liées à l'exposition à la silice donnent lieu à indemnisation (tableau V). Des états sclérodermiques ont été rapportés après exposition aux résines époxy, au trichloréthylène, aux solvants organiques, au benzène, au perchloréthylène et à la métaphénylènediamine.

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

Les formes de début aigu ont un pronostic plus sombre et une évolution viscérale plus rapide. La survie est corrélée à la gravité des atteintes viscérales corrélées elles-mêmes à l'atteinte cutanée. La survie à 5 ans est ainsi de 85 % lorsque la sclérodactylie est isolée, de 75 % si la sclérose cutanée déborde les articulations métacarpophalangiennes et de 50 % si la sclérose cutanée touche le tronc.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les états sclérodermiques peuvent s'observer en cas de réaction de greffon contre l'hôte, dans la fasciite à éosinophiles (syndrome de Shulman), le syndrome éosinophilie-myalgie lié à l'intoxication au L-tryptophane que l'on retrouve encore en France dans les produits diététiques utilisés par les adeptes de la musculation. Le syndrome de Werner (forme particulière du syndrome de vieillissement précoce) et la chéiroarthropathie diabétique peuvent donner une sclérodactylie parfois piégeante.

TRAITEMENT

Il n'y a pas de thérapeutique spécifique actuellement connue mais certains médicaments doivent être évités (tableau VI).

Traitement immunosuppresseur

La corticothérapie par voie générale est utile dans les formes aiguës œdémateuses mais a été incriminée dans le déclenchement des crises aiguës sclérodermiques. Elle peut être efficace sur les atteintes musculaires ou articulaires invalidantes.

Les immunosuppresseurs donnent des résultats décevants mais le cyclophosphamide semble pouvoir freiner l'évolution des atteintes pulmonaires interstitielles évolutives.

La cyclosporine et l'interféron γ ont amélioré les signes cutanés dans certains cas mais au prix d'une tolérance souvent médiocre et d'un effet viscéral non évalué.

La photochimiothérapie corporelle (prélèvement de leucocytes par leucaphérèse et réinjection après irradiation par les UVA) améliore l'état cutané mais n'a pas d'effet démontré sur les atteintes viscérales.

L'autogreffe de moelle doit être évaluée dans les formes graves.

Médicaments agissant sur le métabolisme du collagène

La colchicine bloque partiellement la sécrétion de collagène par les fibroblastes mais elle ne paraît pas avoir d'impact sur l'évolution de la maladie.

Tableau VI. – Médicaments à éviter dans la sclérodémie car constituant un facteur d'aggravation du phénomène de Raynaud avec risque de nécrose digitale.

Bêtabloquants (même en collyre)
Dérivés de l'ergot de seigle
Sumatriptan
Clonidine
Bromocriptine
Bléomycine et vinblastine
Amphétamines
Imipramine
Interféron α

Le facteur XIII de la coagulation était auparavant utilisé par voie parentérale pour ses propriétés chélatrices du collagène ; son effet est controversé et la législation interdit actuellement son utilisation.

La D-pénicillamine (Trolovol®) freine la formation du collagène. Beaucoup d'auteurs s'accordent à lui reconnaître un effet sur la sclérose cutanée et les atteintes viscérales seraient moins fréquentes chez les patients traités. Son emploi nécessite une surveillance attentive de la numération formule sanguine (NFS), de la fonction hépatique et de la bandelette urinaire. Elle peut induire certaines maladies auto-immunes (lupus, pemphigus, dermatomyosite, thyroïdite, anémie auto-immune).

Traitement symptomatique

Phénomène de Raynaud et ulcérations digitales

Vasodilatateurs : Praxilène® 1 à 2 fois/j, Torental® 1cp 2 à 3 fois/j, Fonzylane® 150 ou 300 mg 2 à 3 fois/j, Bitildiem® 90 mg à 120 mg 1 à 2 fois/j, Monotildiem® 200 mg 1 fois/j.

L'apparition d'ulcérations digitales nécessite des soins locaux avec pansements vaselinés, parfois traitement antibiotique antistaphylococcique et utilisation de vasodilatateurs par voie veineuse tel le Fonzylane® 400 mg en perfusettes matin et soir. L'Ilomédine® (iloprost) est employée en perfusion sur 6 heures dans les formes plus sévères. On l'utilise en cures de 5 à 20 jours. Son usage est hospitalier. La neurostimulation médullaire a un effet antalgique et cicatrisant dans les formes graves réfractaires. Les antalgiques sont utiles et nécessaires en cas de douleurs. La sympathectomie cervicale simple n'est plus souvent proposée car son effet est temporaire.

Sclérose cutanée

La kinésithérapie doit être largement prescrite pour éviter les enraidissements articulaires et lutter contre la rétraction des doigts.

Calcinose sous-cutanée

Les inhibiteurs calciques à forte dose ont montré leur efficacité pour limiter l'évolution voire favoriser la diminution de la taille des calcifications sous-cutanées : Bitildiem® 120 mg 2 fois/j, voire à dose supérieure selon la tolérance clinique.

Hypertension artérielle pulmonaire

En cas d'hypertension artérielle pulmonaire primitive, un traitement AVK (antivitamines K) doit être prescrit pour limiter les thromboses in situ. Les inhibiteurs calciques à forte dose n'ont malheureusement qu'un effet modeste. Les prostacyclines de synthèse par cure intraveineuse sont proposés par certains auteurs ; la forme orale

n'est actuellement pas encore commercialisée. Son utilisation par voie aérosol semble prometteuse.

Atteinte rénale

En cas de crises rénales aiguës sclérodermiques, l'urgence est à l'hémodialyse et à l'administration d'inhibiteurs d'enzyme de conversion.

Atteinte œsophagienne

Le Prépulsid® 1 cp 3 fois/j, augmente la pression du sphincter du bas œsophage, favorise la vidange gastrique et la motricité digestive en général. En cas d'œsophagite, il peut être associé aux inhibiteurs de la pompe à protons que l'on

conseille souvent au long cours à plus faible posologie (exemple : Ogast® 15 mg/j au long cours).

CONCLUSION

Le phénomène de Raynaud constitue souvent le premier symptôme des sclérodermies systémiques. En dehors de la forme aiguë, souvent œdémateuse, d'évolution rapide en quelques semaines ou quelques mois, la sclérodémie systémique s'installe progressivement en plusieurs années. La

sclérodactylie ou les ulcérations pulpaire sont souvent les premiers signes pathologiques. Les mégacapillaires souvent visibles à l'œil nu doivent être confirmés par capillaroscopie. Les anticorps anti-Scl 70 ou anticentromères sont très fréquents et renforcent le diagnostic. Le CREST syndrome est une forme plutôt bénigne de sclérodémie systémique, l'atteinte se limite aux doigts et à l'œsophage, mais l'hypertension artérielle pulmonaire en est une complication rare et redoutable. Le traitement est symptomatique utilisant en premier lieu les vasodilatateurs, les prokinétiques et la D-pénicillamine qui semble pouvoir freiner l'évolutivité cutanée et viscérale.

Éric Hachulla : Professeur des Universités,
service de médecine interne, hôpital Claude-Huriez, 59037 Lille cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : E Hachulla. Sclérodémie systémique et CREST syndrome.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0300, 1998, 4 p

RÉFÉRENCES

[1] Akesson A, Scheja A, Lundin A, Wollheim FA. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 729-735

[2] Owens GR, Follansbee WP. Cardiopulmonary manifestations of systemic sclerosis. *Chest* 1987 ; 91 : 118-127

[3] Perez MI, Kohn SR. Systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 525-547

[4] Priollet P, Lazareth I. Traitement de la sclérodémie systémique. *Rev Prat* 1990 ; 114 : 25-30

[5] Priollet P, Vayssairat M, Housset E. How to classify Raynaud's phenomenon. Long-term follow-up study of 73 cases. *Am J Med* 1987 ; 83 : 494-498

[6] Steen V. D-penicillamine treatment in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1991 ; 18 : 1435-1437

[7] Velayos EE, Masi AT, Stevens MB, Shulman LE. The CREST syndrome. Comparison with systemic sclerosis. *Arch Intern Med* 1979 ; 139 : 1240-1244

[8] Whigley FM, Wise RA, Seibold JR et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 199-206

SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

PY HATRON

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une exocrinopathie auto-immune caractérisée par l'association d'une kératoconjonctivite sèche, d'une xérostomie, et de manifestations systémiques de nature immuno-inflammatoire.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Le syndrome sec est la conséquence d'une infiltration par des lymphocytes et des plasmocytes de la plupart des glandes exocrines, affectant principalement les glandes lacrymales et salivaires, responsable d'altérations progressives du parenchyme glandulaire.

Il faut d'emblée opposer le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif du syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire : il s'agit en effet probablement de deux maladies différentes distinctes par des éléments cliniques, biologiques et immunogénétiques. Dans le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire, le syndrome sec est associé à une autre connectivite achevée et, en pratique, il est souvent au second plan de la symptomatologie, derrière les manifestations de la connectivite principale. Pour autant, le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif ne se limite pas à un syndrome sec isolé : il s'associe le plus souvent à des manifestations « extraglandulaires », parfois graves, susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital, justifiant d'un traitement spécifique et qui font de lui une véritable connectivite autonome.

SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN PRIMITIF

L'incidence de la maladie reste imprécise. Si l'on se réfère aux études nécropsiques systématiques, des lésions histologiques des glandes salivaires compatibles avec la maladie sont retrouvées dans 0,44 % des cas. Une incidence de 1 cas pour 500 sujets environ a été avancée. Le syndrome de Gougerot-Sjögren est sans aucun doute la connectivite la plus fréquente après la polyarthrite rhumatoïde.

La prépondérance féminine de la maladie est nette avec un sex-ratio de 9 femmes pour 1 homme.

La maladie peut survenir à tout âge, mais c'est le plus souvent vers 45 ans qu'apparaissent les premiers symptômes. Elle débute en règle de façon très insidieuse, souvent de façon monosymptomatique, ce qui conduit à un retard diagnostique qui a été estimé à au moins 8 années^[5].

● Circonstances de découverte

Dans les cas les plus simples, l'attention est d'emblée attirée vers les glandes exocrines : c'est la constitution progressive d'une sécheresse oculaire et/ou buccale. Il peut s'agir également d'épisodes de tuméfactions des glandes salivaires principales ou plus rarement des glandes lacrymales.

Le début extraglandulaire de la maladie est beaucoup plus trompeur, et concerne au moins un quart des cas. Il peut s'agir d'une polyarthrite non érosive, d'un phénomène de Raynaud d'apparition tardive, ou encore de signes de vascularite avec purpura vasculaire et parfois polyneuropathie. Ces manifestations systémiques peuvent précéder de plusieurs années les premiers signes fonctionnels de syndrome sec, source de retard diagnostique.

La maladie est parfois totalement latente, et c'est la découverte fortuite d'anomalies biologiques qui peut conduire au diagnostic : c'est le cas d'une élévation de la vitesse de sédimentation secondaire à une hypergammaglobulinémie polyclonale.

● Manifestations glandulaires

L'ensemble des glandes exocrines est concerné, sièges d'un infiltrat de cellules lymphocytaires et plasmocytaires, avec pour terme évolutif une destruction parenchymateuse et la constitution d'un syndrome sec.

Cette inflammation glandulaire peut s'exprimer cliniquement par la survenue d'épisodes de fluxion des glandes salivaires principales (fig 1) : parotide et/ou sous maxillaire, plus rarement des glandes lacrymales. Ces tuméfactions peuvent être chroniques, ou au contraire évoluer par poussées successives. Elles sont parfois très volumineuses et



1 Tumefaction parotidienne

douloureuses. Ces épisodes de fluxion glandulaire sont un témoin d'évolutivité de la maladie.

L'expression clinique du syndrome sec prédomine au niveau buccal et ophtalmique, cependant l'ensemble des glandes exocrines peut être atteint, souvent de façon latente. Ce syndrome sec est historiquement le maître-symptôme de la maladie, mais il est cependant inconstant et très variable dans son intensité, parfois d'une latence clinique totale, n'étant dépisté que par les explorations paradiques appropriées. Il n'y a aucune relation entre la sévérité de ce syndrome sec et l'évolutivité systémique de la maladie appréciée sur le nombre et la gravité des manifestations extraglandulaires.

Kératoconjonctivite sèche

Le patient se plaint d'une sensation de corps étranger et de sable intra-oculaire, puis de photophobie, de brûlures ophtalmiques. Parfois il décrit une baisse de l'acuité visuelle avec une sensation de voile devant les yeux.



2 Xérostomie

Les signes physiques s'observent dans les syndromes secs déjà sévères : les conjonctives sont rouges et enflammées, la fréquence du clignement augmentée. Le matin, les culs-de-sac palpébraux sont le siège de sécrétions épaisses, collantes, parfois purulentes. L'hyposécrétion lacrymale peut être la source de complications ophtalmologiques plus graves, heureusement rares : ulcération de la cornée, perforation cornéenne.

■ Explorations de la fonction lacrymale

Le **test de Shirmer** peut être réalisé au cabinet du médecin. Il consiste à insérer dans le cul-de-sac conjonctival une bandelette de papier filtre gradué. On considère qu'il existe une hyposécrétion lacrymale si moins de 5 mm de la bandelette ont été humectés par les larmes au bout de 5 minutes. Certains facteurs intercurrents sont cependant susceptibles de causer un déficit lacrymal transitoire (fièvre, déshydratation...). La spécificité de ce test est loin d'être parfaite.

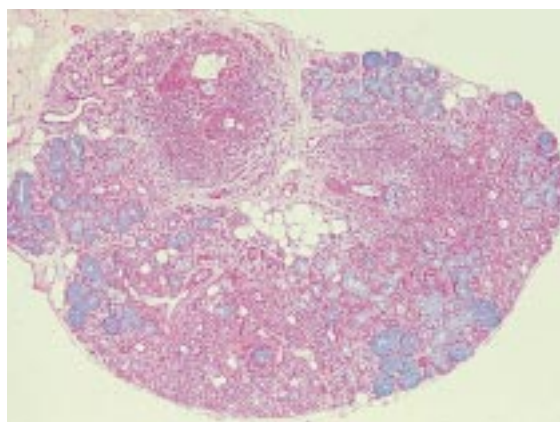
Le **test au rose bengale**, plus spécifique, réalisé par les ophtalmologistes permet de révéler les premières lésions de kératoconjonctivite sèche par l'examen au biomicroscope après instillation de ce colorant vital qui se fixe sur les cellules mortes des zones sèches de la conjonctive et de la cornée. Certains utilisent également un collyre à la fluorescéine. Le temps de rupture du film lacrymal *break up time*, de réalisation facile, mesure la stabilité du film lacrymal.

Xérostomie

Elle se manifeste par une sensation de bouche sèche, pâteuse, gênant parfois l'élocution et la déglutition des aliments secs. Elle oblige le patient à la prise répétée de gorgées de liquide lors des repas, et même parfois la nuit. Cette xérostomie est parfois douloureuse, responsable de brûlures buccales et de glossodynie. A l'examen, les muqueuses jugales sont ternes, vernissées, la langue dépapillée, lisse (fig 2). Caries précoces, intolérance des prothèses, stomatite et candidose buccale sont les principales complications de la bouche sèche.

■ Explorations de la xérostomie

Elles sont en pratique au nombre de trois : sialographie, scintigraphie, biopsie de glandes salivaires accessoires.



3 Biopsie de glande salivaire accessoire - Stade IV de Chisholm (Professeur A Janin)

La **sialographie** met en évidence les sialectasies, avec un aspect microponctué ou pseudokystique de la glande. Il s'agit cependant d'un examen invasif, de réalisation technique parfois difficile, si bien qu'en pratique il est surtout réalisé dans le cadre du bilan d'une parotidite ou d'une sous-maxillite.

La **scintigraphie** a l'avantage d'être un examen fonctionnel, capable d'apprécier la dynamique de la sécrétion salivaire. Les résultats sont souvent exprimés en quatre stades de gravité croissante selon la classification de Schall.

La **biopsie des glandes salivaires accessoires** est l'examen primordial, apportant deux ordres de renseignements :

- l'importance des altérations glandulaires, altération des canicules salivaires, déplétion acineuse, fibrose réactionnelle ;
- la mise en évidence de la lésion caractéristique de la maladie, l'infiltration de la glande par des lymphocytes et plasmocytes s'organisant en nodules ou follicules avec parfois de véritables centres germinatifs^[1]. Plusieurs classifications de ces aspects anatomopathologiques ont été proposées : la plus utilisée est celle de Chisholm en quatre stades qui ne prend en compte que le degré d'infiltration cellulaire inflammatoire : les stades III et IV sont très caractéristiques de la maladie, mais non pathognomoniques (fig 3)

Atteinte des autres glandes endocrines

Le syndrome sec peut s'étendre à d'autres secteurs : muqueuse génitale, sécheresse de la peau, des voies aériennes supérieures (xérorhinie, gorge sèche), des voies aériennes inférieures (laryngotrachéite, syndrome obstructif des petites voies aériennes), des muqueuses digestives (œsophagite et gastrite atrophique, insuffisance pancréatique exocrine).

● Manifestations extraglandulaires

Fréquentes, parfois graves, elles touchent environ 70 % des patients. Très schématiquement, elles sont la conséquence de deux types de mécanismes : vascularite et diffusion extraglandulaire de l'infiltrat lymphocytaire.

Polyarthrite

Elle est certainement la plus fréquente de ces manifestations (50 à 80 % des cas), il s'agit d'une



4 Lymphome de point de départ parotidien au cours du Syndrome de Gougerot-Sjögren

polyarthrite distale, bilatérale et symétrique, mais à la différence de la polyarthrite rhumatoïde d'évolution non érosive.

Phénomène de Raynaud

Il est présent dans moins d'un quart des cas et d'apparence banale, sauf en cas de cryoglobulinémie où il peut alors se compliquer de nécrose pulpaire.

Vascularite systémique

C'est l'une des complications graves de la maladie : elle peut se limiter à un purpura vasculaire d'évolution chronique qu'on observe volontiers en cas d'hypergammaglobulinémie polyclonale à taux élevé (purpura hyperglobulinémique de Waldenström). Elle peut être beaucoup plus sévère, avec polyneuropathie démyélinisante, alors que le purpura prend volontiers un aspect nécrotique. Dans la plupart des cas, ces vascularites graves sont la conséquence d'une cryoglobulinémie mixte^[2]. Cette vascularite complique plus volontiers les syndromes de Gougerot-Sjögren avec anticorps anti-SSa/Ro.

Atteinte neurologique centrale du syndrome de Gougerot-Sjögren (fig 4)

Elle est de description récente, avec les tableaux neurologiques ou psychiatriques les plus divers et en imagerie par résonance magnétique nucléaire un

aspect d'encéphalopathie démyélinisante. Cette atteinte neurologique centrale reste cependant très discutée.

Atteinte pulmonaire

La trachéobronchite et le syndrome obstructif des petites voies aériennes sont la conséquence de l'exocrinopathie.

La fibrose interstitielle diffuse en règle d'évolution lente est rare au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, et doit faire rechercher une autre connectivité sous-jacente et en particulier une sclérodermie.

La pneumonie lymphocytaire interstitielle est une complication spécifique de la maladie, se révélant par une toux, une dyspnée, un syndrome restrictif, et des images infiltratives bilatérales avec, au lavage broncho-alvéolaire comme à la biopsie pulmonaire, une alvéolite à prédominance lymphocytaire. Cette pneumopathie est en règle corticosen­sible.

La néphropathie est également la conséquence d'une infiltration lymphocytaire du tissu interstitiel. L'expression la plus fréquente de cette néphropathie interstitielle est une acidose tubulaire distale compliquée parfois d'hypokaliémie sévère, de néphrocalcinose et d'insuffisance rénale. Plus rarement il s'agit d'une tubulopathie proximale. Elle s'observe chez les patients présentant une hypergammaglobulinémie polyclonale de taux élevé.

Les patients se plaignent parfois de myalgies, d'asthénie, de mécanisme imprécis.

Les adénopathies superficielles plus rarement une splénomégalie peuvent s'observer. Elles peuvent être le siège d'une hyperplasie folliculaire banale mais doivent faire craindre la survenue d'un lymphome.

Signes biologiques

Anomalie de l'hé­mo­gramme

Une leucopénie s'observe près d'une fois sur deux, une thrombopénie est exceptionnelle.

Bilan inflammatoire

La vitesse de sédimentation est habituellement élevée en raison de l'hypergammaglobulinémie polyclonale qu'on observe dans près de 80 % des cas. Le plus souvent, il n'y a pas de syndrome inflammatoire : les protéines de l'inflammation et en particulier la protéine C réactive (CRP) sont à taux normal sauf en cas de vascularite. Une cryoglobulinémie est retrouvée dans 20 % des cas environ.

Autoanticorps

Le facteur rhumatoïde est retrouvé dans 75 % des cas environ.

Les facteurs antinucléaires sont présents dans environ les trois quarts des cas, il s'agit en règle d'anticorps antiSSb, et/ou d'antiSSa Ro. Les antiSSb sont assez spécifiques du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif quand ils sont isolés. En cas de grossesse, les antiSSa Ro exposent aux risques de bloc auriculoventriculaire congénital.

Formes évolutives

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une connectivite de lente évolutivité et dont les manifestations restent souvent stables pendant de nombreuses années. Cependant certaines formes sont plus évolutives que d'autres : la survenue de complications est sans doute plus fréquente chez les patients présentant de fréquents épisodes de tuméfaction des glandes salivaires principales avec hypergammaglobulinémie à taux élevé, et présence d'anticorps antinucléaires de type anti-SSa Ro [4]. De tels patients doivent faire l'objet d'une surveillance particulière. Trois ordres de complications peuvent en effet survenir :

- l'apparition d'une nouvelle manifestation extraglandulaire : vascularite, néphropathie, pneumopathie... justifiant d'un traitement approprié ;
- la survenue d'un syndrome lymphoprolifératif : complication la plus grave de la maladie dont le risque a été estimé à 44 fois supérieur à celui de la population normale [3]. Certains signes cliniques et biologiques doivent alerter : survenue d'adénopathies superficielles, de splénomégalie, apparition d'une dysglobulinémie monoclonale et/ou diminution du taux de gammaglobulines, élévation brutale des taux de bêta-2-microglobuline.

Il s'agit en règle de lymphome de type B, de point de départ ganglionnaire ou viscéral divers.

Il s'agit parfois d'un pseudolymphome caractérisé par une infiltration cellulaire très polymorphe avec présence d'immunoblastes. Certains de ces pseudolymphomes évolueront vers l'authentique lymphome.

Très exceptionnellement une connectivite d'une autre nature peut s'associer secondairement au syndrome de Gougerot-Sjögren : lupus érythémateux, sclérodermie...

Diagnostic

Les très nombreux critères qui ont été proposés rendent compte de la difficulté du diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren. Les derniers en date émanent d'un groupe d'étude de la Communauté

Tableau I. – Critères diagnostiques du syndrome de Gougerot-Sjögren, groupe d'étude de la Communauté européenne [6].

- Signes fonctionnels de xérophtalmie
 - Atteinte des glandes salivaires : bouche sèche ou dysphagie pour les liquides ou tuméfaction des glandes salivaires
 - Signes objectifs de xérophtalmie : test de Schirmer, ou test au rose bengale
 - Signes histologiques à la biopsie de glandes salivaires accessoires : focus score > ou égal à 1 (plus de 50 cellules mononucléées pour 4 mm² de tissu glandulaire)
 - Signes objectifs d'atteinte des glandes salivaires : scintigraphie ou sialographie ou flux salivaire pathologique (> 1,5 mL/15 mn)
 - Autoanticorps : anti-SSa/Ro ou anti-La/SSb ou anticorps antinucléaires ou facteur rhumatoïde
- Syndrome de Gougerot-Sjögren si au moins quatre critères

Européenne [6] (tableau I). Le caractère inconstant et non spécifique du syndrome sec est la première de ces difficultés.

En pratique l'établissement du diagnostic doit se faire en trois temps :

- recherche d'un défaut de sécrétion lacrymale et salivaire ;
- écarter les autres causes de syndrome sec et/ou de tuméfaction des glandes salivaires (tableau II) ;
- recherche d'arguments en faveur de l'origine immuno-inflammatoire par :
 - l'existence d'autres manifestations viscérales de nature « auto-immune » ;
 - la présence de marqueurs auto-immuns de la maladie : facteur rhumatoïde, facteurs antinucléaires ;
 - enfin la biopsie de glandes salivaires accessoires qui tient une place essentielle dans ce diagnostic en mettant en évidence l'infiltrat lymphoplasmocytaire caractéristique [1]. Celui-ci n'est toutefois pas pathognomonique : il peut s'observer dans certaines infections virales (VIH, hépatites C), au cours de la réaction greffon contre hôte...

Tableau II. – Principales causes de syndrome sec en dehors du syndrome de Gougerot-Sjögren et de tuméfactions des glandes salivaires.	
Principales causes de syndrome sec en dehors du syndrome de Gougerot-Sjögren	Principales causes de tuméfactions des glandes salivaires
<ul style="list-style-type: none">— Vieillessement +++— Médicaments :<ul style="list-style-type: none">— parasympathicolytiques— opiacés— clonidine— bêta-bloquants— psychotropes +++— Radiothérapie— Sarcoidose— Sclérodermie— Sclérose en plaques— Hépatite C, infection VIH— Syndromes anxiodépressifs— Maladie du greffon contre hôte	<ul style="list-style-type: none">— Tumorales, infectieuses, lithiasiques— Sarcoidose— Amylose— Troubles du comportement alimentaire— Éthylisme— Hyperlipémie

SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN
SECONDAIRE

Le syndrome de Gougerot-Sjögren peut être associé à diverses connectivites ou maladies auto-immunes d'organe (tableau III). La fréquence réelle du syndrome de Gougerot-Sjögren au cours de ces différentes connectivites est très diversement appréciée en fonction des critères diagnostiques retenus. Par exemple, au cours de la sclérodémie, le syndrome sec est un symptôme propre de la maladie lié à la fibrose des glandes salivaires. L'association à un authentique syndrome de Gougerot-Sjögren est beaucoup plus rare.

Tableau III. – Connectivites et maladies auto-immunes associées au syndrome de Gougerot-Sjögren.

Connectivites

- polyarthrite rhumatoïde
- lupus érythémateux disséminé (avec anti-SSa/Ro)
- sclérodémie
- syndrome de Sharp
- dermatomyosite (rare)

Maladies auto-immunes

- cirrhose biliaire primitive
- hépatites chroniques actives
- thyropathie auto-immune
- anémie de Biermer
- purpura thrombopénique et anémie hémolytique auto-immune (rare)

TRAITEMENTS

Traitement symptomatique
du syndrome sec

Les traitements locaux par larmes artificielles (solution de méthylcellulose à 0,5 ou 1 %), par implants solubles (Lacrisert®) sont toujours indiqués en cas de xérophtalmie symptomatique. Dans les formes plus sévères, l'obturation des points lacrymaux par la pose de clous méatiques améliore plus d'une fois sur deux les patients.

La xérostomie est plus difficile à traiter : des substituts salivaires en spray ont été commercialisés (Artisial®), les bonbons acidulés ou les chewing-gums à la condition qu'ils soient sans sucre peuvent être conseillés. L'hygiène dentaire est de première importance.

Il faut bien sûr contre-indiquer toute drogue à action atropinique ou parasympatholytique.

Les médicaments sécrétagogues sont d'efficacité inconstante et limitée : Sulfarlem S25®, teinture de Jaborandi (comportant de la pilocarpine) à la dose de trois fois 10 à trois fois 30 gouttes/j. La bromhexine (Bisolvon®) a également été proposée à la posologie de 40 à 50 mg/j.

Les antipaludéens de synthèse (Plaquenil® : 2 comprimés 5 jours sur 7) sont indiqués et souvent efficaces en cas de polyarthrite non érosive.

Indication de la corticothérapie

Une corticothérapie à dose dégressive est parfois nécessaire en cas de tuméfaction volumineuse récidivante et douloureuse des glandes salivaires. La corticothérapie est également indiquée au cours des manifestations extraglandulaires graves : vascularite, pneumopathie interstitielle, néphropathie symptomatique.

En cas de vascularite grave liée à une cryoglobulinémie mixte, des protocoles thérapeutiques associant corticothérapie-échanges plasmatiques, immunosuppresseurs (cyclophosphamide) sont indiqués. Les immunosuppresseurs ne sont utilisés cependant qu'en cas d'absolue nécessité, car ils risquent de favoriser la survenue d'un lymphome.

CONCLUSION

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une connectivite fréquente de diagnostic souvent difficile par le caractère insidieux de ses manifestations, et sa lente évolutivité. Ses complications sont cependant parfois redoutables. Le rôle du médecin est d'abord de tenter de soulager les patients de leurs symptômes souvent pénibles, ensuite de repérer les formes évolutives et chez ces dernières l'apparition d'éventuelles complications.

Pierre-Yves Hatron : Professeur des Universités,
clinique médicale A, hôpital Claude-Huriez, place de Verdun, 59037 Lille cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : PY Hatron. Syndrome de Gougerot-Sjögren.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0280, 1998, 4 p

RÉFÉRENCES

[1] Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 869-877

[2] Hebbbar M, Hebbbar-Savean K, Hachulla E, Brouillard M, Hatron PY, Devulder B. Participation of cryoglobulinaemia in the severe peripheral neuropathies of primary Sjögren's syndrome. *Ann Med Interne (Paris)* 1995 ; 146 : 235-238

[3] Kassan SS et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978 ; 89 : 888-892

[4] Oxholm P. Primary Sjögren's syndrome-clinical and laboratory markers of disease activity. *Semin Arthritis Rheum* 1992 ; 22 : 114-126

[5] Pavlidis NA, Karsh J, Moutsopoulos HM. The clinical picture of primary Sjögren's syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 1982 ; 9 : 685-690

[6] Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 340-347

SYNDROME DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

Z AMOURA, JC PIETTE

Promu en 10 ans au rang de « maladie vedette », le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) est devenu une maladie que chaque médecin se doit aujourd’hui de connaître.

© Elsevier, Paris.

DÉFINITION

Le SAPL est défini par une manifestation clinique (au moins une) parmi les thromboses veineuses ou artérielles ou des fausses couches répétées, et une anomalie biologique (au moins une) témoignant de la présence dans le sang du patient d’anticorps dirigés, les phospholipides membranaires : anticorps anticardiolipine, anticoagulant circulant, confirmée sur deux déterminations séparées d’au moins 8 semaines.

Il est fondamental de noter que, si les anticorps antiphospholipides peuvent se rencontrer dans des circonstances très diverses comme la prise de certains médicaments ou des infections bactériennes et virales, seule l’existence de manifestations cliniques permet de définir le syndrome.

Initialement considéré comme un sous-groupe inclus au sein du lupus érythémateux systémique, le

SAPL peut être complètement isolé, constituant alors le syndrome « primaire » des antiphospholipides (SAPL primaire).

SIGNES CLINIQUES

Il s’agit essentiellement de phénomènes thrombotiques qui peuvent toucher tous les vaisseaux, artères, capillaires et/ou veines, quelles que soient leur taille et leur situation anatomique.

La symptomatologie clinique est donc très diverse, allant de la phlébite surale jusqu’à l’accident vasculaire cérébral ischémique. Certaines manifestations méritent d’être signalées.

● Thromboses veineuses

Il s’agit de la manifestation clinique la plus fréquente. Tous les sièges sont possibles mais le

clinicien devra songer au SAPL devant des localisations inhabituelles comme la veine cave, les membres supérieurs. Ces thromboses sont volontiers emboligènes.

● Manifestations neurologiques

La topographie des thromboses, qui sont ici essentiellement artérielles, est variable. Des ischémies répétées peuvent conduire à une véritable démence vasculaire. Plus rarement, on peut observer une atteinte médullaire ischémique, une thrombose des sinus duraux ou des convulsions.

● Manifestations cardiaques

Elles sont dominées par des valvulopathies avec épaississement valvulaire ou, plus rarement, présence de végétations. Il s’agit le plus souvent d’insuffisance mitrale ou aortique. Elles exposent à des complications comme la greffe oslérienne ou la dégradation hémodynamique. D’autres atteintes sont beaucoup plus rares, comme l’infarctus du myocarde du sujet jeune lié à des microthromboses distales, ou une hypertension artérielle secondaire des embolies pulmonaires ou primitives.

● Manifestations dermatologiques

Très diverses, elles sont parfois révélatrices comme le livedo, le purpura nécrotique, des phlébites superficielles, des ulcérations ou des hémorragies sous-unguéales en flammèches.

● Manifestations obstétricales

Elles sont dominées par les morts fœtales répétées qui sont probablement liées à des thromboses de la circulation placentaire. Le risque de retard de croissance fœtale, de prééclampsie et d’hématome rétroplacentaire est accru. Le risque de thrombose est augmenté lors de la grossesse mais également dans le post-partum.

● Autres manifestations cliniques

Certaines manifestations sont rares mais évocatrices et méritent d’être signalées : ostéonécrose aseptique, hémorragie bilatérale des surrénales par thromboses des veines surréna-liennes, perforation de la cloison nasale. Parfois le

Quand rechercher des anticorps antiphospholipides ?

- ✓ Antécédents de thromboses artérielles et veineuses.
- ✓ Thromboses veineuses ou embolies pulmonaires récidivantes.
- ✓ Premier épisode de thrombose veineuse de siège inhabituel : cave inférieure, sus-hépatique, rénale...
- ✓ Première manifestation artérielle systémique, si âge inférieur à 45 ans : accident ischémique cérébral transitoire ou constitué, infarctus myocardique, autre thrombose artérielle ou infarctus viscéral.
- ✓ Manifestations artérielles systémiques répétées, entre 45 et 65 ans, hors athérome.
- ✓ Mort fœtale (au moins une mort fœtale après dix semaines de gestation).
- ✓ Avortements spontanés précoces récidivants (au moins trois).
- ✓ Thrombopénie durable inexpliquée.
- ✓ Divers :
 - sérologie syphilitique dissociée (réaction de VDRL positive, TPHA négatif) ;
 - lupus systémique ;
 - éclampsie ou prééclampsie surtout si atypique, retard de croissance in utero, décollement placentaire ;
 - livedo racemosa, manifestations dermatologiques liées à un processus thrombotique non inflammatoire ;
 - végétation ou épaississement valvulaire de cause inconnue survenant avant 45 ans, thrombose intracardiaque ;
 - indications rares : chorée non familiale, hémorragie surrénalienne bilatérale, microangiopathie thrombotique.

tableau est celui d’une défaillance multiviscérale aiguë par thromboses multiples, réalisant le syndrome catastrophique des antiphospholipides.

● **Manifestations hématologiques**

Une thrombopénie périphérique est fréquente au cours du SAPL primaire. L’anémie hémolytique auto-immune est exceptionnelle.

TRAITEMENT

● **Traitement des thromboses**

Le traitement curatif des thromboses est habituel : héparinisation suivie d’un relais par antivitamine K (AVK). La prévention des récives est assurée très efficacement par les AVK de longue durée d’action, avec un INR (*international normalised ratio*) entre 3

et 3,5. L’administration doit être prolongée pendant des années, voire à vie. La présence d’une thrombopénie n’est pas une contre-indication.

Pendant la grossesse, les AVK ne peuvent pas être maintenus en raison de leur tératogénicité. La prévention des thromboses fait appel aux héparines de bas poids moléculaire.

● **Éducation du patient**

Elle est fondamentale. Les facteurs de risque de thrombose et d’athérome doivent être supprimés comme le tabagisme, la contraception œstroprogestative, le surpoids et l’hypertension artérielle.

● **Prévention des complications obstétricales**

Les indications thérapeutiques sont moins nettes dans ce contexte, et une consultation spécialisée préconceptionnelle est souhaitable. L’aspirine

(100 mg/j pendant toute la grossesse) est toujours employée. Le plus souvent, dans le SAPL, qu’il soit primaire ou secondaire, on associe une héparine sous-cutanée. Lorsque le SAPL est défini dans le cadre d’un lupus, on y associe généralement une corticothérapie à faible dose.

CONCLUSION

Dix ans après son individualisation, le SAPL est une entité dont la réalité ne saurait être mise en doute. La sanction thérapeutique lourde qu’implique ce diagnostic doit rester présente à l’esprit. Le praticien doit savoir que la seule présence des anticorps antiphospholipides est insuffisante pour parler de SAPL et éviter ainsi les diagnostics par excès.

*Zahir Amoura : Chef de clinique-assistant des Hôpitaux.
Jean-Charles Piette : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service.
Service de médecine interne, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l’Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Z Amoura et JC Piette. Syndrome des anticorps antiphospholipides.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0270, 1998, 2 p*

R É F É R E N C E S

[1] Piette JC, Papo T, Karmochkine M, Wechsler B. Syndrome des antiphospholipides : tous concernés ! Guide pratique en dix points. *Instantanés médicaux* 1994 ; 65 : 1-6

[2] Piette JC, Papo T, Wechsler B. Le syndrome des anticorps antiphospholipides en 1997. *Conc Med* 1997 ; 119 : 1011-1017

TRAITEMENT DE L'IMPUISSANCE

F. STAERMAN, D. MALGRANGE

Le traitement des dysfonctions érectiles a évolué au cours des dernières années. Si la prise en charge étiologique reste d'actualité lorsqu'elle est identifiée, le symptôme demeure la cible privilégiée. Les traitements oraux (inhibiteurs des phosphodiesterases V) facilitateurs de l'érection, dont les caractéristiques pharmacologiques permettent pour certains d'éviter une programmation de l'acte avec peu d'effets secondaires, sont devenus en quelques années la principale option thérapeutique. Cependant, les injections intracaverneuses de prostaglandine E1 gardent une place importante en première intention ou en rattrapage après échec des traitements oraux. De même, les érecteurs à dépression peuvent également être une alternative pour les patients ne pouvant pas réaliser les injections. Malgré les progrès pharmacologiques, les implants péniens restent indiqués en cas d'échecs des traitements moins invasifs. Chez des patient bien informés, et posés par des urologues ayant une bonne pratique de cette chirurgie, le taux de satisfaction est important. En quelques années, l'arsenal thérapeutique s'est donc considérablement enrichi et permet de traiter pratiquement tous les patients impuissants qui en font la demande.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Impuissance ; Inhibiteurs des phosphodiesterases ; Prostaglandine E1 ; Implant pénien

INTRODUCTION

Les dysfonctions érectiles regroupent sous une même appellation toute situation rendant impossible l'obtention et/ou le maintien d'une érection suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante. Elle doit donc être différenciée des troubles de l'éjaculation ou de la libido qui peuvent cependant coexister. L'allongement de la durée de vie, la demande d'une meilleure qualité de celle-ci et la mise à disposition de traitements efficaces ont accru la demande de prise en charge des dysfonctions érectiles pour lesquelles le médecin généraliste est le premier interlocuteur.

L'érection est un mécanisme musculovasculaire par modification de l'état de relaxation des fibres musculaires lisses qui composent les deux corps caverneux, augmentation de l'apport artériel et diminution du retour veineux. Cette vasomotricité est sous la dépendance d'un double contrôle neurologique central et endothélial local dans une ambiance hormonale liée à la testostérone. Toute altération d'un de ces facteurs peut causer ou contribuer à la survenue d'une dysfonction érectile.

Un homme sur deux entre 40 et 70 ans a des troubles érectiles à des degrés divers et la probabilité de dysfonction modérée double entre 40 et 70 ans alors qu'elle triple pour les dysfonctions sévères.^[1] Si le principal facteur de risque est l'âge, il ne doit pas cacher l'origine souvent multifactorielle en rapport avec les mécanismes physiologiques de l'érection. L'âge intervient sur ces différents mécanismes (Fig. 1).

Les facteurs de risque vasculaires sont communs aux dysfonctions érectiles et aux pathologies coronariennes. Ils sont mis en avant actuellement du fait du mécanisme d'action vasodilatateur de la plupart des traitements pharmacologiques actuellement disponibles. Cependant, les dysfonctions érectiles d'origine vasculaire ne représentent que 10 % de l'ensemble des étiologies des troubles érectiles. Dans cette circonstance, une relation avec la survenue d'un infarctus du myocarde dans l'année qui suit est prouvée et un bilan coronarien est recommandé.

Un état d'anxiété et/ou dépressif est souvent associé aux dysfonctions érectiles. Cause ou conséquence, il ne doit pas être négligé et peut nécessiter une prise en charge spécifique.

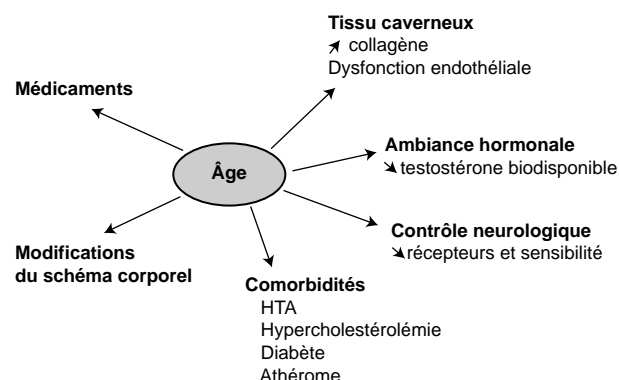


Figure 1 Mode d'action de l'âge dans les dysfonctions érectiles.

TRAITEMENT

De l'étiologie

Il est souvent occulté au profit du traitement symptomatique alors qu'il peut suffire pour régler définitivement le problème érectile. Il ne doit donc pas être négligé.

Causes médicamenteuses

Certains médicaments peuvent avoir un effet négatif sur les érections (Tableau 1). En cas d'effet iatrogène suspecté, l'arrêt ou la substitution du médicament doit, si possible, être envisagé pendant 1 mois.^[2]

Causes générales

En cas de pathologie générale évolutive, il faut savoir rassurer et faire patienter. Le traitement d'une insuffisance hépatique ou rénale peut ainsi avoir un effet bénéfique sur l'érection. De même, toute pathologie aiguë (infarctus, infection ...) peut s'accompagner d'une dysfonction érectile transitoire qui récupérera après l'épisode.

Tableau 1. – Principaux médicaments susceptibles d'altérer les érections

Antihypertenseurs	Toutes les molécules peuvent être responsables de dysfonction érectile par leur effet hypotenseur qui entraîne une réduction potentielle de l'afflux sanguin. Les β bloqueurs ont un rôle supplémentaire d'altération du contrôle neurologique de l'érection
Hypolipémiants	Fibrates
Psychotropes	La majorité des molécules peuvent interférer, notamment les antidépresseurs et les antipsychotiques
Antiulcéreux	Anti-H ₂ (cimétidine)
Hormones	- Antiandrogènes - Œstrogènes

Pathologie hormonale

Un traitement spécifique peut être proposé en fonction des résultats du bilan (rare hypogonadisme central ou périphérique, exceptionnelle hyperprolactinémie). Une androgénothérapie ne se conçoit qu'en cas d'anomalie biologique (hypogonadisme) et sous surveillance prostatique.

Traitement à visée psychologique

La fréquence d'une interférence psychologique, qu'elle soit cause ou conséquence du trouble, rend indispensables un soutien et une attention particulière à ce niveau. La prise en compte du couple est indispensable dans tous les cas car le rôle de la partenaire est essentiel, parfois favorable à l'amélioration symptomatique mais parfois aggravant le trouble, voire véritablement responsable.^[3] Pour certains patients, une prise en charge psychothérapeutique est parfois nécessaire, mais à condition que le patient soit demandeur, et après avis spécialisé. Certains médicaments à visée psychotrope sont souvent utiles et il faut alors privilégier les substances les moins iatrogènes sur le plan sexuel. La sexothérapie comportementale peut apporter une aide au patient et au couple.

Déséquilibre glycémique

L'augmentation de la fréquence du trouble avec l'hémoglobine A1c doit inciter à l'amélioration de l'équilibre glycémique qui peut parfois améliorer la dysfonction érectile.^[4]

Causes artérielles

En cas de lésions aorto-iliaques, la chirurgie ne se discute pas. En revanche, les revascularisations distales sont devenues d'indication exceptionnelle, limitées à des patients jeunes (< 60 ans), sans neuropathie ni diabète, motivés et informés sur les risques d'échecs (de 30 à 40 %).

Du symptôme

Traitements pharmacologiques oraux

En général, la prise en charge initiale fait appel aux traitements pharmacologiques par voie orale. Ce sont des facilitateurs qui nécessitent une stimulation sexuelle pour permettre le développement de l'érection. Aucun d'entre eux n'est pris en charge par la Sécurité sociale.

Inhibiteurs des phosphodiésterases V

Leur chef de file est le sildénafil (Viagra®). L'action est locale sur les corps caverneux en favorisant la relaxation des fibres musculaires lisses par la voie du monoxyde d'azote. Les effets secondaires (de 15 à 20 %) sont essentiellement d'ordre vasculaire (céphalées, flush, rhinites, gastralgies). Pour le Viagra®, le délai d'action est d'environ 1 heure et la durée d'action de 4 à 5 heures. Les nouvelles molécules récemment commercialisées (Lévitra®, Bayer GSK ; Cialis®, Lilly) ont un délai d'action plus court pour une durée d'action prolongée (jusqu'à 24 heures pour le Cialis®), évitant les contraintes de programmation du rapport sexuel (Tableau 2).

Ils sont contre-indiqués chez les patients traités par dérivés nitrés et donneurs de monoxyde d'azote. En revanche, les cardiopathies stables pour lesquelles l'activité sexuelle n'est pas déconseillée ne sont pas une contre-indication. Une consultation de cardiologie n'est pas nécessaire pour la prescription de ces molécules en dehors des cardiopathies évolutives.

Apomorphine (Ixense®, Uprima®)

Agoniste des récepteurs dopaminergiques centraux dans l'hypothalamus, l'apomorphine agit par levée de l'inhibition centrale. Administré par voie sublinguale, elle n'a que peu d'effets secondaires (nausées dans 10 % des cas) et aucune contre-indication cardiovasculaire. Son efficacité est cependant moindre que celle des inhibiteurs des phosphodiésterases et elle doit être réservée aux dysfonctions érectiles d'origine psychogène ou aux dysfonctions neurologiques centrales chez des patients jeunes. En revanche, l'efficacité est très limitée dans les étiologies artérielles, mixtes (en particulier le diabète) ou après chirurgie pelvienne élargie.

Alphabloquants : yohimbine

C'est un bloqueur des récepteurs α₂ présynaptiques au niveau central et périphérique. Peu d'études ont démontré une efficacité supérieure au placebo en monothérapie. En revanche, il semble plus efficace en association. Son avantage principal réside dans la quasi-absence d'effets secondaires, son coût modeste, et il ne faut pas oublier que compte tenu de la participation psychologique dans beaucoup de dysfonctions érectiles le placebo a jusqu'à 40 % d'efficacité.

Prostaglandines

La prise en charge initiale peut également se faire par l'injection intracaverneuse de drogues vasoactives. Elle est cependant plus volontiers utilisée en deuxième intention après échec des traitements oraux ou dans certaines étiologies organiques. La prostaglandine E1 est la seule ayant l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication (Edex®, Caverject®). Elle est très efficace et a une action inductrice de l'érection, ce qui la différencie des traitements oraux. Son remboursement par la Sécurité sociale est possible dans certaines indications en tant que médicament d'exception (neurologiques : para-et tétraplégies, neuropathie diabétique avérée et sclérose en plaques ; séquelles de chirurgie : anévrisme de l'aorte abdominale, prostatectomie radicale, cystectomie totale et exérèse colorectale ; séquelles de la radiothérapie abdominopelvienne ou du priapisme, traumatismes du bassin compliqués de troubles urinaires).

La dose dépend de l'étiologie de la dysfonction. Elle peut être faible, en particulier chez les patients neurologiques du fait d'une hypersensibilité de dénervation (5 µg et moins). Les effets secondaires sont peu fréquents. Les érections prolongées dépendent essentiellement des modalités de mise en route du traitement et des doses utilisées. Les douleurs des corps caverneux sont présentes chez 10 à 20 % des patients.

Son utilisation comme test diagnostique et/ou thérapeutique à la consultation est également intéressante. La dose de départ est en règle générale de 10 µg.^[5] Elle permet selon le contexte et le résultat clinique d'orienter l'enquête étiologique vers une cause psychologique ou organique. Cela est particulièrement vrai pour les dysfonctions érectiles survenant dans un contexte neurologique (central ou après chirurgie pelvienne) ou le diabète. La réponse à ce test est un facteur prédictif de l'évolution clinique de la dysfonction.

La prostaglandine est également proposée en instillation intra-urétrale (Muse®). Le mécanisme d'action physiologique est peu clair mais l'importance des doses de prostaglandine nécessaires laisse penser que l'action se fait par voie générale. En dehors de son côté plus pratique que la voie injectable, il existe des effets secondaires locaux urétraux (douleurs, 40 % d'urétrorragies) et des contre-indications liées à la partenaire du fait de l'action de la prostaglandine éjaculée sur le col utérin. Son coût est une limitation supplémentaire.

Érecteur à dépression (Vacuum)

Il s'agit, comme le montre la Figure 2, d'un cylindre creux relié à un système de pression négative, permettant de provoquer une érection, celle-ci étant

Tableau 2. – Inhibiteurs des phosphodiésterases V actuellement commercialisés

DCI	Nom commercial	Posologie	Cmax moyenne	Demi-vie
Sildénafil	Viagra®	25, 50 et 100 mg	60 min	3 à 5 h
Vardénafil	Lévitra®	5, 10 et 20 mg	60 min	4 à 5 h
Tadalafil	Cialis®	10 et 20 mg	120 min	17 h

DCI : dénomination commune internationale ; Cmax : concentration sérique maximale.

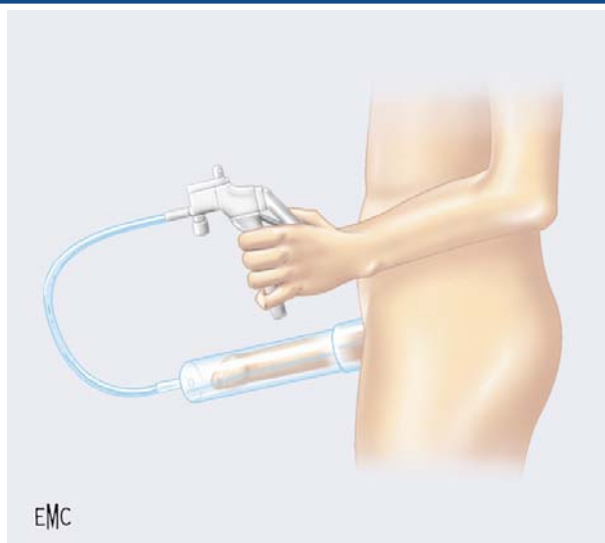


Figure 2 Utilisation d'un vacuum.

maintenue par la mise en place d'un élastique à la base de la verge. L'efficacité d'un tel système dépasse 80 %, quelle que soit la cause.^[6] Il s'agit d'une alternative aux injections intracaverneuses, mais surtout à la prothèse pénienne. Le seul problème est celui de son acceptation psychologique par le patient qui peut trouver le système un peu « encombrant » ou ressentir parfois une gêne provoquée par l'élastique.

Implants péniens

Gonflables ou semi-rigides, ils sont un excellent traitement du symptôme chez les patients pour lesquels les traitements pharmacologiques ont échoué ou pour ceux qui ne souhaitent pas la programmation de l'acte qu'induit nécessairement un traitement pharmacologique. Ils ne doivent donc être proposés qu'en deuxième intention. La condition de la satisfaction dépend surtout d'une bonne information préopératoire du couple sur les résultats et d'une bonne technique de pose par un urologue habitué à ce type de chirurgie.

La mise en place d'une prothèse ne modifie ni la sensibilité pénienne, ni l'éjaculation, ni l'orgasme s'ils étaient encore présents au moment de l'implantation.

Les complications mécaniques sont exceptionnelles. Le principal risque, comme pour toute prothèse, est infectieux, mais demeure rare (3 %) en dehors des patients diabétiques (8 %).^[7]

Ils sont également indiqués dans le traitement des dysfonctions érectiles associées aux courbures acquises de verge (maladie de La Peyronie).

CONCLUSION

Le traitement des dysfonctions érectiles comporte de multiples facettes. Il importe de toujours évoquer la possibilité d'une cause pouvant relever d'un traitement spécifique. Les traitements symptomatiques ont une efficacité et une simplicité grandissantes qui permettent leur utilisation de plus en plus facile. L'avenir repose sur l'amélioration de l'efficacité et la réduction des contre-indications et des effets secondaires des médicaments, et sur la meilleure connaissance de la physiologie de l'endothélium et de la cellule musculaire lisse du corps caverneux.

F. Staerman (Professeur des Universités, chef de service)

Adresse e-mail: fstaerman@chu-reims.fr

Département d'urologie-andrologie, hôpital Robert Debré, CHU Reims, avenue du général Koenig, 51092 Reims cedex, France.

D. Malgrange (Praticien hospitalier)

Service de diabétologie, maladies métaboliques et médecine interne, Hôpital Robert Debré, CHU REIMS, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : F. Staerman, D. Malgrange. Traitement de l'impuissance.

Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Traité de Médecine Akos, 5-0695, 2004, 3 p

RÉFÉRENCES

[1] Feldman HA, Golstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61

[2] Buvat J, Arvis G, Buvat-herbaut M. Les perturbations iatrogènes de la sexualité. In: Arvis G, ed. *Andrologie*. Paris: Maloine, 1991

[3] Porto R. Dysfonctions érectiles : cherchez la femme ! *Sexologos* 2002; 14: 8

[4] Romeo JH, Seftel AD, Madhun ZT, Aron DC. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control. *J Urol* 2000; 163: 788-791

[5] Staerman F, Veilhan LA, Guiraud PH, Coeurdacier P, Cipolla B, Lobel B. Adaptation de la dose lors de l'apprentissage des auto-injections intracaverneuses de prostaglandine E1. *Prog Urol* 1996; 6: 564-568

[6] Vrijhof HJ, Delaere KP. Vacuum constriction devices in erectile dysfunction: acceptance and effectiveness in patients with impotence of organic or mixed aetiology. *Br J Urol* 1994; 74: 102-105

[7] Schoepen Y, Staerman F. Prothèses péniennes et infection. *Prog Urol* 2002; 12: 377-383

TUBERCULOSE PULMONAIRE DE L'ADULTE

M.-C. DOMBRET

La tuberculose est une maladie infectieuse à transmission interhumaine liée à *Mycobacterium tuberculosis* ; 33 % de la population du globe est infectée par ce bacille avec une mortalité qui touche 3 millions de sujets par an. Une minorité de patients infectés vont développer une tuberculose maladie. Le traitement est bien codifié mais repose sur un nombre limité d'antibiotiques actifs. C'est pourquoi le traitement doit être rigoureusement suivi afin d'éviter l'émergence de bacille résistant.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : *Mycobacterium tuberculosis* ; Tuberculose multirésistante ; Chimio prophylaxie ; VIH ; BCG

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse à transmission interhumaine liée à *Mycobacterium tuberculosis* (bacille de Koch, BK). L'homme est le seul réservoir de la maladie qui se transmet à partir d'un sujet contagieux à un sujet indemne. Le poumon est la localisation la plus fréquente de la tuberculose : atteinte isolée dans 80 % des cas, ou associée à une atteinte extrapulmonaire dans 10 % des cas.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La tuberculose est une maladie en expansion dans le monde alors qu'elle régresse dans les pays occidentaux.

On estime à 8,4 millions les nouveaux cas de tuberculose dans le monde en 1999 contre 8 millions en 1997. Cette évolution est liée à l'augmentation des cas dans les pays d'Afrique les plus touchés par l'épidémie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).^[1] Si la tendance actuelle se confirme, ce sont 10,2 millions de nouveaux cas qu'il faudra déplorer en 2005 et c'est l'Afrique qui rendra compte du plus grand nombre de cas alors que dans les pays industrialisés, la diminution devrait être de 2 à 3 % par an.

Trente-trois pour cent de la population du globe est vraisemblablement infectée par *Mycobacterium tuberculosis*, ce chiffre correspondant à la population présentant une intradermoréaction positive à la tuberculine.

L'Inde, la Chine, l'Indonésie sont les pays où le nombre de cas est le plus important. Mais l'incidence annuelle est de 1 à 2 % en Asie contre 1,5 à 2,5 % en Afrique, alors qu'elle est inférieure à 0,1 % dans les pays développés.^[2] En France, en 1999, l'incidence était de 10/100 000 habitants contre 16/100 000 en 1990.

La mortalité par tuberculose touche 3 millions de sujets par an dans le monde, dont 400 000/an en Occident soit 1 à 2/100 000 habitants. À la fin du XIX^e siècle en Occident, la mortalité par tuberculose était de 700 à 900/100 000 habitants.

La répartition en fonction de l'âge est différente selon les différentes régions du globe. En France, l'incidence est maximale après 65 ans alors que dans les pays en voie de développement, l'incidence est plus importante chez les sujets plus jeunes entre 25 et 44 ans.^[1]

MODE DE CONTAMINATION

Ce sont les patients bacillifères qui sont à l'origine de la contamination, c'est-à-dire les patients dont l'examen direct de l'expectoration est positif, ce qui

signifie qu'il existe au moins 10⁴ bacilles/ml de sécrétion. C'est le plus souvent le cas des tuberculoses excavées sachant qu'une caverne contient de l'ordre de 10⁷ à 10¹⁰ bacilles, alors qu'une lésion caséuse ne contient que 10² à 10³ bacilles (jusqu'à 10⁵).

La contagion est favorisée par la toux et les éternuements qui permettent de disperser dans l'air les particules infectantes : une quinte de toux disperse 3 500 particules, un éternuement un million de particules. Seules les petites particules contenant un à trois bacilles sont susceptibles d'infecter un sujet indemne. Les plus grosses particules s'impactent au niveau du nasopharynx ou sont arrêtées dans l'arbre trachéobronchique et éliminées via le tapis mucociliaire. Les petites particules de quelques micromètres vont arriver jusqu'aux alvéoles et pourront entraîner une infection en permettant aux bacilles de se multiplier dans les macrophages alvéolaires. Ceci implique à la fois une bactérie virulente et des macrophages insuffisamment actifs. On considère que 5 à 200 bacilles vivants doivent être inhalés pour que puisse se développer une lésion tuberculeuse.^[3] Le temps durant lequel on partage le même volume d'air avec un sujet contagieux est important. Au contact d'une tuberculose bacillifère, 50 % des enfants de moins de 15 ans seront infectés, 20 % des sujets de plus de 15 ans. Le risque tombe à 5 % si le contact est seulement occasionnel. Après l'infection tuberculeuse, le risque de survenue d'une tuberculose maladie est de 5 à 10 % dans les 5 ans et de 5 % pour le reste de la vie chez le sujet immunocompétent, alors que pour un patient infecté par le VIH, le risque est de 8%/an. Il est difficile de savoir si une tuberculose maladie est le fait d'une réactivation ou d'une réinfection ; celle-ci est néanmoins moins probable et la réinfection a moins de chances d'entraîner une tuberculose maladie que la primo-infection. Les bacilles peuvent être transportés par les macrophages alvéolaires vers le ganglion lymphatique et c'est probablement dans ce ganglion que se constitue la réponse immunitaire qui va se traduire par le virage des réactions tuberculiniques 2 à 3 semaines après l'infection. La réaction d'hypersensibilité retardée et l'immunité cellulaire s'installent, alors que jusque-là, les défenses uniquement macrophagiques ne permettaient pas de limiter l'infection. Les macrophages infectés vont être tués par les cellules inflammatoires recrutées au sein de l'infection et ainsi être responsables d'une nécrose tissulaire qui correspond au caséum. Ce caséum est peu favorable au développement du BK. Dans ces lésions, le nombre de BK reste limité (10⁴ à 10⁵). Cette lésion primaire peut se situer n'importe où dans le poumon ce qui n'est pas le cas des lésions secondaires. Le plus souvent elle va guérir sans manifestation clinique mais elle peut donner lieu à une dissémination des bacilles qui peut se faire dans tout l'organisme et être responsable d'infections des séreuses, des méninges, de la plèvre, du péricarde, des os, des reins et des poumons.

La quantité de bacilles dans ces lésions reste limitée à environ 10⁴ ou 10⁵ et même en cas de tuberculose disséminée sévère, la contagiosité est tout à fait réduite.^[3, 4, 5]

TUBERCULOSE CHRONIQUE

Parfois sous l'influence d'un facteur inconnu, le caséum se liquéfie au sein d'une lésion pulmonaire secondaire. Ces lésions siègent préférentiellement cette fois dans les lobes supérieurs. La liquéfaction et l'élimination par une bronche sont responsables de la formation d'une caverne où le bacille va proliférer aisément. Dans cette lésion, le nombre de bacilles est important, de l'ordre de 10⁷ à 10¹⁰. Le grand nombre de bacilles présents dans ces lésions explique l'émergence possible de mutants résistants et oblige à l'utilisation de plusieurs antituberculeux afin d'éviter toute sélection de mutants résistants. Ainsi, l'utilisation de trois antituberculeux à la phase initiale du traitement est justifiée par l'hypothèse défavorable de se trouver devant un bacille ayant une résistance primaire à un des antituberculeux. L'association de plusieurs antituberculeux permet ainsi d'éviter de se trouver en situation de monothérapie vis-à-vis d'une population bacillaire avec le risque de sélection de mutants résistants.

C'est essentiellement à partir de ces lésions excavées que le BK va pouvoir être disséminé. Ce sont les patients dont l'examen direct est positif qui sont contagieux. Spontanément, l'évolution est mortelle dans environ un cas sur trois, un cas sur trois va évoluer vers une tuberculose chronique permettant la contagion et la dissémination du bacille, enfin un patient sur trois va guérir spontanément.

Après une infection tuberculeuse, 90 % des sujets infectés vont pouvoir contrôler la croissance et la dissémination des bacilles, tandis que 10 % vont présenter une tuberculose maladie, 5 % dans un délai court par rapport à l'infection, 5 % plus tard dans la vie préférentiellement à la faveur d'une baisse de l'immunité liée à l'âge, une pathologie sous-jacente ou un traitement immunosuppresseur.

Les facteurs de risque de passage à la maladie tuberculeuse sont, en France : le sexe masculin, l'origine étrangère, l'âge (entre 25 et 44 ans et surtout supérieur à 65 ans). Enfin, l'infection par le VIH multiplie le risque par 30.

SIGNES CLINIQUES

Les signes de la primo-infection tuberculeuse se réduisent souvent au virage des réactions cutanées tuberculiques. Ceci impose de connaître la nature des réactions tuberculiques cutanées antérieures, ce qui est peu souvent le cas. En France, la vaccination par le bacille bilé Calmette-Guérin (BCG) fait que la majorité des sujets ont des réactions positives. On admet qu'une infection est responsable d'une augmentation du diamètre de l'induration d'au moins 10 mm (alors que le BCG est responsable d'une induration de 4 à 10 mm). Les réactions peuvent être faussement positives soit du fait d'une réaction croisée avec d'autres mycobactéries, soit du fait d'un effet *booster* (en effet, si l'intradermoréaction est pratiquée 1 semaine à 1 an après la précédente, l'induration peut être beaucoup plus importante par rapport à la réaction antérieure). Par ailleurs, l'intradermoréaction peut être négative soit du fait d'une mauvaise technique, soit du fait d'une immunodépression. De toute façon une intradermoréaction positive ne permet pas d'affirmer un diagnostic de tuberculose pas plus qu'une intradermoréaction négative ne permet de l'infirmer.^[6]

● Signes de la tuberculose pulmonaire maladie

Certains sont communs à la primo-infection tuberculeuse (asthénie, fièvre, anorexie, sueurs nocturnes, amaigrissement), d'autres sont évocateurs de tuberculose pulmonaire. Le Tableau 1 résume les symptômes d'appel en fonction du mode de dépistage de la maladie. Malheureusement, le caractère aspécifique de la symptomatologie explique le retard au diagnostic qui est à l'origine du risque de contamination de l'entourage.^[6]

Dans une étude rétrospective sur 53 patients, le délai entre le premier symptôme et le diagnostic était supérieur à 30 jours pour plus de la moitié des patients.^[7] C'est surtout la radiographie de thorax qui permet d'évoquer le diagnostic.

SIGNES RADIOLOGIQUES

● Primo-infection

Les signes sont minimes en cas de primo-infection sans dissémination : chancre d'inoculation et adénopathie satellite mieux visualisée en tomodensitométrie (TDM) ; en cas de dissémination : épanchement pleural ou image de miliaire (Fig. 1).

Tableau 1. – Fréquence des symptômes (%) de la tuberculose. Effet du mode de dépistage de la maladie. D'après ^[4]

Symptômes	Mode de dépistage	
	Radiologique	Symptomatique
Asthénie	16	85
Anorexie	7	44
Amaigrissement	23	68
Fièvre	11	59
Sueurs	11	24
Toux	31	76
Expectoration	19	53
Hémoptysie	3	22
Douleur thoracique	8	26
Dyspnée	12	31
Pleurésie	8	16



Figure 1 Miliaire tuberculeuse.



Figure 2 Infiltrat excavé.

● Cas de la tuberculose pulmonaire commune

Le poumon est la localisation la plus fréquente de la tuberculose puisqu'il représente 80 % des cas. Les lésions siègent préférentiellement dans les zones apicales et postérieures : segment dorsal et apical du lobe supérieur et du culmen, segment apical des lobes inférieurs. Elles se présentent sous forme de nodules plus ou moins confluent, d'infiltrats, de cavernes (Fig. 2). L'évolution vers la rétraction témoigne de lésions relativement anciennes. À ce stade, plus

exceptionnellement, un hydropneumothorax témoigne de l'ouverture d'une caverne dans la plèvre et ici le liquide est riche en bacilles. Les adénopathies médiastinales isolées sont plutôt le fait des sujets de race noire et peuvent poser le problème d'un lymphome.

DIAGNOSTIC

Dans le cadre de la tuberculose pulmonaire commune, c'est surtout la bactériologie qui va permettre le diagnostic. Il repose sur l'examen direct, la mise en culture des produits d'expectoration lorsqu'on s'est assuré que le patient pouvait produire une expectoration d'origine sous-glottique. Dans les autres cas, la recherche se fera par tubage gastrique à jeun avant le lever afin de recueillir des sécrétions bronchiques dégluties pendant la nuit avant la vidange gastrique. En cas de négativité, la recherche pourra se faire par endoscopie bronchique : aspiration et/ou petit lavage dirigé dans le territoire lésionnel. Au mieux trois tubages ou examens d'expectorations seront réalisés dans les 3 jours suivant la fibroscopie, ce qui augmente la rentabilité de ces explorations. En attente du diagnostic bactériologique, devant une suspicion de tuberculose, il importe que le patient soit isolé (chambre seule, porte fermée, port d'un masque à haute protection pour le personnel soignant et les visites) jusqu'à obtention de résultats négatifs ou bien de négativité après traitement. En cas d'épanchement pleural ou de miliaire, la charge bacillaire reste faible et le diagnostic bactériologique est malaisé, l'examen direct est le plus souvent négatif aussi bien dans le liquide pleural que dans l'expectoration, c'est pourquoi ici le diagnostic repose plus volontiers sur l'histologie, c'est-à-dire sur la présence de granulome épithélioïde et gigantocellulaire avec nécrose caséuse sur la biopsie de plèvre en cas d'épanchement ou sur les biopsies bronchiques ou les biopsies transbronchiques en cas de tuberculose miliaire.

Lorsque le diagnostic n'est pas confirmé par la bactériologie ou l'histologie, d'autres moyens doivent être mis en œuvre tels que la ponction sous scanner ou la médiastinoscopie en cas d'adénopathie médiastinale. En revanche, la recherche systématique de BK dans les urines s'avère inutile chez les patients suspects de tuberculose pulmonaire en dehors de suspicion associée de tuberculose urinaire (symptômes urinaires ou leucocyturie sans germe) ou chez les patients très immunodéprimés.^[8]

Lorsqu'il existe des images excavées, la négativité des recherches de BK doit faire remettre le diagnostic en doute car la richesse en BK de ces lésions est telle que le diagnostic bactériologique est aisé. Il importe alors d'évoquer d'autres diagnostics : cancer excavé, séquelles de tuberculose éventuellement colonisées à *Aspergillus*, abcès, infection par des germes à croissance lente (*Nocardia*, *Actinomyces*).

La culture permet d'isoler le BK lorsque les lésions sont peu bacillifères puisqu'elles ne nécessitent que la présence de 10² à 10³ bacilles/ml pour être positive alors que l'examen direct ne peut être positif qu'à partir de 10⁴ bacilles/ml de sécrétions. Elle est indispensable pour l'identification de la mycobactérie et pour la réalisation de l'antibiogramme. Le temps nécessaire au développement des colonies sur milieu de Löwenstein-Jensen est de 3 à 4 semaines pour *Mycobacterium tuberculosis*. Une détection plus rapide de la croissance est possible en utilisant une culture en milieu liquide (Bactec®). Le délai est alors raccourci à 9 jours si l'examen direct est positif, à 16 jours s'il est négatif. Les techniques de biologie moléculaire permettent l'identification rapide de la mycobactérie qui pousse en culture. Elles permettent la détection de la résistance vis-à-vis de la rifampicine en reconnaissant la séquence responsable ; elles assurent la compréhension de l'épidémiologie en identifiant des souches ayant la même empreinte génétique responsables de cas groupés.

Avant l'obtention de l'antibiogramme, l'interrogatoire doit préciser le risque d'avoir affaire à un bacille résistant aux antituberculeux : antécédent de tuberculose traitée avec mauvaise observance faisant craindre l'existence d'une résistance secondaire. Le risque de résistance primaire en France est faible, de l'ordre de moins de 1 % pour la rifampicine, l'éthambutol et le pyrazinamide, moins de 5 % pour l'isoniazide ; quant aux tuberculoses multirésistantes définies par la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine, elles ne représentent que 0,5 % de l'ensemble des tuberculoses en France.^[5]

FORMES PARTICULIÈRES DE LA TUBERCULOSE

● Tuberculose chez le sujet infecté par le VIH

Les patients infectés par le VIH sont particulièrement exposés à la tuberculose. Ces patients ont un risque élevé de réactivation ; le risque de développement

Tableau 2. – Manifestations de la tuberculose. Stades précoces et tardifs de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. D'après ^[4]

	Précoce	Stade Tardif
Allergie à la tuberculine	Présente	Absente
Adénopathies	Rares	Fréquentes
Localisations lobaires	Supérieures	Inférieures
Cavernes	Présentes	Absentes
Atteinte extrapulmonaire	10-15 %	Supérieure à 50 %
Bactériémies (bacilles tuberculeux)	Rares	Supérieures à 10 %

d'une maladie tuberculeuse est de l'ordre de 8 à 10 % par an contre 10 % pour toute la vie chez les patients non immunodéprimés et de plus, le risque de réinfection exogène est également plus élevé. La tuberculose elle-même a un effet délétère sur l'évolution de la maladie VIH en stimulant la réplication virale. La survenue d'une tuberculose maladie doit motiver la réalisation d'une sérologie VIH si le statut VIH du patient n'est pas connu. Depuis 1993, la tuberculose pulmonaire est considérée comme une infection opportuniste et suffit à classer le patient comme sida.^[4, 5, 9]

La présentation radioclinique de la maladie varie en fonction du taux de lymphocytes CD4. Lorsque celui-ci est supérieur à 200/mm³, le tableau clinique est généralement celui d'une tuberculose pulmonaire proche de celle connue chez le patient non immunodéprimé. Chez le patient plus immunodéprimé, les localisations ganglionnaires médiastinales et les localisations extrapulmonaires sont plus fréquentes. De toute façon, toute fièvre prolongée chez le patient VIH doit faire rechercher une tuberculose. Les recherches de bacilles sont souvent positives au direct alors qu'on ne trouve pas de granulome lorsque les patients sont très immunodéprimés (Tableau 2).^[4, 9]

La thérapie antirétrovirale, lorsqu'elle est mise en route conjointement au traitement antituberculeux, peut être responsable d'une majoration des symptômes, d'une augmentation de volume des adénopathies, d'un virage des réactions tuberculiques lorsque celles-ci étaient négatives, témoignant d'une restauration de l'immunité et nécessitant parfois une corticothérapie.^[10] Ces manifestations peuvent survenir 2 à 40 jours après l'initiation du traitement antirétroviral. Par ailleurs, l'utilisation de la rifampicine interfère avec plusieurs antirétroviraux et peut obliger à modifier, soit le traitement antituberculeux, soit le traitement antirétroviral (cf. traitement).

● Tuberculose chez le sujet âgé

Dans les pays industrialisés, ce sont les sujets de plus de 65 ans qui sont le plus touchés par la tuberculose du fait de l'infection survenue à une période de plus forte endémie et d'une baisse des défenses immunitaires. La clinique est souvent insidieuse et la mortalité est plus lourde que chez le sujet jeune atteignant près de 100 % au-delà de 90 ans. La majorité des cas de tuberculose diagnostiquée à l'autopsie est le fait de sujets de plus de 65 ans témoignant de la difficulté du diagnostic. La clinique est souvent atypique. Les hémoptysies, les douleurs thoraciques, la fièvre, les sueurs nocturnes sont beaucoup moins fréquentes que chez le sujet jeune et tout peut se résumer à une baisse de l'état général, une perte pondérale, une toux isolée. Les tests tuberculiques sont plus souvent négatifs que chez le sujet jeune. Sur le plan radiologique, l'atteinte est plus volontiers bilatérale, touche moins fréquemment les lobes supérieurs, la miliaire est plus fréquente et le diagnostic en est particulièrement difficile. Si elle est le plus souvent le résultat d'une réactivation, la tuberculose peut être le fait d'une infection primaire, en particulier dans le cadre de tuberculose nosocomiale chez les patients en institution.^[11]

TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX

Bien conduit, un traitement antituberculeux entraîne une guérison dans 99 % des cas. Même chez le sujet séropositif pour le VIH, le taux de guérison est supérieur à 95 %. Un traitement précoce permet d'éviter la dissémination de la maladie. Le traitement permet de faire cesser la contagion en 2 à 3 semaines.^[6, 12]

Les règles de traitement reposent sur un certain nombre de faits.
– Le BK se multiplie toutes les 20 heures, ce qui permet une prise quotidienne de médicament.

Tableau 3. – Antituberculeux. D’après [6]

Antibiotiques	Mode d'action	CMI (mg/l)	Pic sérique (mg/l) après dose stan- dard	Activité selon pH	Élimination	Taux de mutants résistants
Isoniazide	Bactéricide Bacilles extracellulaires+++ Bacilles intracellulaires+	Entre 0,05 et 0,20	3-4	Constante	Rein	1×10^{-5}
Rifampicine	Bactéricide Bacilles extracellulaires+++ Bacilles intracellulaires+	0,2-0,5	7 à 10	Constante	Foie-rein	1×10^{-8}
Pyrazinamide	Bactéricide Bacilles intracellulaires	8 à 20 à pH 5	30 à 50	En pH acide	Rein	1×10^{-3}
Éthambutol	Bactériostatique	1-5	3-4	Constante	Rein	1×10^{-6}
Streptomycine	Bactéricide Bacilles extracellulaires++	0,5-8	30 à 40	Neutre ou basique	Rein	1×10^{-5}

Les antituberculeux ont une demi-vie courte (3 heures ou moins) de sorte que leur épuraton est totale en 24 heures, sauf pour le pyrazinamide dont la demi-vie est de 8 heures. CMI : concentration minimale inhibitrice.

Tableau 4. – Protocole thérapeutique des antituberculeux. D’après [12]

Indication	Première phase	Deuxième phase
Régime standard de première intention	Rifater® 1 cp/12 kg de poids/j ± éthambutol 20 mg/kg/j, 2 mois	Rifinah® 1 cp/30 kg de poids/j, 4 mois
Régime classique de 6 mois permettant une adaptation séparée des posologies	Rifampicine 10 mg/kg/j Isoniazide 4-5 mg/kg/j Pyrazinamide 25 mg/kg/j ± éthambutol 20 mg/kg/j 2 mois	Rifampicine 10 mg/kg/j Isoniazide 4-5 mg/kg/j 4 mois
Régime de 9 mois à utiliser chez la femme enceinte	Rifampicine 10 mg/kg/j Isoniazide 4-5 mg/kg/j Éthambutol 20 mg/kg/j 3 mois	Rifampicine 10 mg/kg/j Isoniazide 4-5 mg/kg/j 6 mois
Régime à deuxième phase intermittente, de 6 mois, permettant un contrôle direct visuel de la prise du traitement	Rifampicine 10 mg/kg/j Isoniazide 4-5 mg/kg/j Pyrazinamide 25 mg/kg/j ± éthambutol 20 mg/kg/j 2 mois	Rifampicine 10 mg/kg 3 fois/semaine (maximum 600 mg 3 fois/semaine) Isoniazide 15 mg/kg 3 fois/semaine (maximum 900 mg 3 fois/semaine) 4 mois

– Une population bacillaire comporte obligatoirement des mutants résistants dont la fréquence diffère en fonction de l’antibiotique. Plus la population bacillaire est importante, plus grand est le nombre de mutants résistants, qui est donc bien entendu plus important dans les lésions excavées. Une monothérapie est à proscrire pour éviter une sélection de ces mutants résistants et la règle est de donner au départ trois antituberculeux afin d’éviter, en cas de résistance primaire à un des antituberculeux, de sélectionner des mutants résistants au deuxième antituberculeux utilisé. En revanche, lorsque la sensibilité aux différents antituberculeux est confirmée sur l’antibiogramme à 2 mois du début du traitement, on peut réduire le traitement à deux antituberculeux majeurs.

– L’utilisation du pyrazinamide, qui est particulièrement actif sur les bacilles intracellulaires en pH acide, va permettre de raccourcir le traitement de la tuberculose à 6 mois, délai en dessous duquel il n’est pour le moment pas possible d’être efficace (Tableau 3).

– Le traitement actuel comporte trois antituberculeux durant les deux premiers mois de traitement : isoniazide, rifampicine, pyrazinamide puis, en cas de bacille sensible à tous les antituberculeux pendant les 4 mois restants, rifampicine, isoniazide. Ces médicaments peuvent être utilisés, soit séparément, soit en association fixe. L’éthambutol est rajouté à cette trithérapie lorsqu’il existe un doute sur une résistance à l’isoniazide (Tableau 4).

● Effets secondaires

Dans environ 5 % des cas, les effets secondaires sont responsables d’une modification de traitement. [12]

Isoniazide

C’est surtout l’hépatite toxique qui domine les effets secondaires de l’isoniazide, sa fréquence est accrue par l’association à la rifampicine qui, par son

effet inducteur enzymatique, augmente le taux d’isoniazide acétylé qui est la forme hépatotoxique de l’isoniazide. Une élévation des transaminases est fréquente en début de traitement mais ne nécessite pas l’interruption du traitement si elle reste inférieure à 6 fois la normale. En cas d’hépatite toxique, l’isoniazide pourra être réintroduit après retour à la normale à doses progressives. Les autres effets secondaires sont les manifestations digestives mineures, la polynévrite quand existe un déficit vitaminique et l’adjonction de vitamine B₁, B₆ ne se conçoit que chez les patients œnoliques, et la périarthrite scapulohumérale. Le dosage d’isoniazide est inutile en pratique courante, lorsque la posologie est adaptée au poids (3 à 5 mg/kg).

Rifampicine

La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique qui modifie la biodisponibilité de nombreux médicaments (Tableau 5). [13]

En cas d’insuffisance hépatocellulaire ou d’ictère, les doses doivent être réduites (5 à 7 mg/kg) en particulier pour ne pas augmenter le risque de toxicité de l’isoniazide. Les autres accidents sont des accidents immunoallergiques : insuffisance rénale, thrombopénie, hépatite. Les traitements intermittents et la réintroduction favorisent ces accidents immunoallergiques et sont fortement déconseillés. L’apparition d’un prurit ne justifie pas l’arrêt et il peut bénéficier d’un traitement antihistaminique.

Pyrazinamide

Ses effets secondaires sont dominés par l’hépatotoxicité qui oblige à l’interruption du traitement en cas d’élévation des transaminases à 4-5 fois la normale.

Les arthralgies et plus rarement les crises de goutte sont la conséquence de l’augmentation de l’uricémie. Celle-ci est normale au cours du traitement par la

Tableau 5. – Interactions médicamenteuses avec la rifampicine.
D'après [12]

Modification du métabolisme des drogues associées	Conduite à tenir
Estroprogestatifs anticonceptionnels Antivitamines K	Autre contraception Surveiller soigneusement INR (augmenter la dose d'antivitamines K) Remplacer par dépakine si possible Arrêt 24 heures avant anesthésie générale
Barbiturique (Gardénal®) Morphiniques (Méthadone®)	Surveiller la théophyllinémie Augmenter doses de 30 à 50 % Surveiller la digitalinémie Baisse de la demi-vie de 40 % Augmente taux de rifampicine, ne pas associer
Anesthésiques Théophylline Corticoïdes naturels et synthétiques Digitaline Tolbutamide Probénécide	Diminue le taux de rifampicine, ne pas associer
Benzodiazépines	

INR : international normalized ratio.

pyrazinamide et ne doit pas faire modifier le traitement ni introduire l'allopurinol. En effet, le pyrazinamide et ses métabolismes sont excrétés en compétition avec l'acide urique. L'augmentation de l'acide urique est, en revanche, un bon reflet de l'observance thérapeutique. C'est seulement en cas de crise de goutte ne cédant pas sous uricosurique qu'on est amené à interrompre le pyrazinamide. Un exanthème avec prurit est également fréquent et cède généralement sous antihistaminique.

Les hépatites cytolytiques surviennent surtout lors des deux premiers mois de traitement. Le rythme de surveillance n'est pas clairement défini. Il doit être plus rapproché pendant le premier mois et surtout le patient doit signaler tous symptômes digestifs (nausée, vomissement, douleur abdominale). L'augmentation des transaminases à 6 fois la normale ou plus ou l'apparition de symptômes digestifs doit faire interrompre le traitement par isoniazide et pyrazinamide. Un traitement de substitution fait appel à rifadine, éthambutol, streptomycine ou d'autres aminosides, éventuellement aux quinolones. L'isoniazide peut être réintroduit ensuite progressivement après normalisation du bilan hépatique.

Éthambutol

Les effets secondaires sont essentiellement oculaires sous forme de névrite optique rétrobulbaire avec cécité irréversible ; c'est pourquoi un bilan initial comportant champ visuel et vision des couleurs est indispensable au début du traitement. Ce bilan peut se faire dès que le patient n'est plus bacillifère. Il faudra recontrôler une fois par mois si l'éthambutol doit être continué au-delà du deuxième mois car c'est au-delà de ce délai que les effets toxiques risquent d'apparaître.

En cas d'antécédent d'altération oculaire ou de perte préalable d'un œil, ce médicament est à écarter.

● Observance thérapeutique

L'observance du traitement est une des conditions de la guérison. Les associations de médicaments permettent de simplifier le traitement et d'améliorer l'observance, et en dehors de cas de figure particulier (femme enceinte ou suspicion de résistance à l'isoniazide), l'éthambutol est abandonné dans le traitement initial.

Globalement, l'efficacité du traitement se juge sur la défervescence qui le plus souvent s'observe en une dizaine de jours, sur la reprise de poids, sur la diminution des symptômes respiratoires, sur l'amélioration de l'état général.

● Mesures sociales

La tuberculose est une maladie donnant droit à l'exonération du ticket modérateur. C'est une maladie à déclaration obligatoire (DO), en ce qui concerne la tuberculose maladie chez l'adulte. La DO est à adresser à la DDASS du département de résidence du patient. Le dépistage de l'entourage doit être réalisé chez les patients bacillifères par le médecin traitant ou par le Centre de dépistage et de prévention sanitaire. La tuberculose est une maladie professionnelle reconnue pour les personnels de santé (Tableau 76M), les éleveurs, les ouvriers d'abattoir, les équarisseurs, les employés de l'industrie de l'alimentation animale, les vétérinaires, les personnels de laboratoire (Tableau 40 du régime général et 16 du régime agricole).

● Cas particuliers

Femme enceinte

Chez elle, le pyrazinamide est contre-indiqué ainsi que la streptomycine. Le traitement sera donc de 9 mois comportant isoniazide, rifampicine, éthambutol durant les deux premiers mois puis isoniazide, rifampicine.

Patient infecté par le VIH

L'efficacité du traitement est la même mais il y a plus d'effets secondaires observés. Chez le sujet séropositif pour le VIH, un traitement de 6 mois obtient le même taux de succès que chez le sujet non immunodéprimé, mais ce traitement serait responsable d'une fréquence de rechute plus importante. Une durée de 9 mois est recommandée.

Chez ces patients infectés par le VIH, l'utilisation des associations de traitements antirétroviraux a compliqué la prise en charge de la tuberculose. En effet, la rifampicine augmente le métabolisme des antiprotéases dans une proportion qui varie avec différents produits. La rifabutine interfère également avec le métabolisme des antirétroviraux si bien que l'utilisation concomitante de ces médicaments ne se conçoit que sous couvert de dosage sérique à la fois des ansamycines et des antirétroviraux sous peine d'inefficacité. [9]

Dans tous les cas, la prudence est de mise et lorsque les taux de CD4 sont supérieurs à 200/mm³, il n'y a pas d'urgence à mettre un traitement antirétroviral en route ; il faut peser les risques et les avantages de ces associations.

Sujet âgé

Les interactions entre rifampicine et de nombreux médicaments posent plus de problèmes car ces sujets sont souvent polymédiqués (Tableau 5).

L'âge supérieur à 60 ans est associé à une fréquence accrue des effets secondaires. Le traitement systématique de l'infection tuberculeuse chez les patients présentant une intradermoréaction positive ou des séquelles de tuberculose semble de moins en moins rentable au fur et à mesure qu'on avance en âge. En effet, le risque de survenue d'une hépatite compense le bénéfice lié à la prévention du développement d'une tuberculose maladie. [11, 13]

BK résistant

En cas de suspicion de résistance aux antituberculeux, il peut s'agir d'une résistance secondaire, c'est-à-dire de la sélection d'un mutant résistant au cours d'un traitement antituberculeux mal suivi, ou résistance primaire, c'est-à-dire l'infection par un bacille d'emblée résistant à un ou plusieurs antituberculeux. Le traitement doit comporter au départ trois antituberculeux actifs a priori en tenant compte des facteurs de risque de résistance puis le traitement sera adapté en fonction de l'antibiogramme. En cas de résistance ou d'intolérance à l'isoniazide ou au pyrazinamide, le traitement sera prolongé pendant 9 mois. En cas de résistance à la rifampicine, le traitement sera prolongé 12 mois. [5, 12] D'une façon générale, les traitements courts supposent que l'on peut utiliser l'isoniazide et la rifampicine.

BK multirésistants

On définit comme multirésistante une tuberculose dont le BK est résistant à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine. En France la multirésistance primaire représente environ 0,5 % des tuberculoses et la résistance secondaire, quoique plus fréquente, est de l'ordre de 4 %. Ces tuberculoses multirésistantes sont beaucoup plus fréquentes dans les pays baltes et l'Asie du Sud-Est. Elles sont généralement la conséquence d'une non-standardisation du traitement de première intention. Chez les sujets jamais traités auparavant, elles représentent de 0 à 14 % des cas suivant les pays (Fig. 3). Elles peuvent atteindre 40 % chez les patients déjà traités. [14] Elles vont obliger à utiliser des antituberculeux de deuxième ligne : aminosides et polypeptides (streptomycine, kanamycine, amikacine, capréomycine), quinolones et autres antituberculeux (éthionamide, cyclosérine, acide para-amino-salicylique [PAS]). Le traitement n'est pas standardisé ; il dépend de l'antibiogramme. Il est instauré uniquement en milieu spécialisé. Ce traitement comportera trois à cinq antituberculeux non déjà utilisés dont un aminoside ou un polypeptide. La durée sera de 12 à 24 mois, la chirurgie des lésions tuberculeuses peut être nécessaire à la stérilisation dans ces cas. [5, 12]

TRAITEMENTS ASSOCIÉS

● Corticothérapie

Elle a peu de place dans le cadre de la tuberculose pulmonaire. Aucune donnée n'a prouvé l'efficacité des corticoïdes pour prévenir une sténose en cas de tuberculose endobronchique. Elle n'améliore pas l'évolution de la pleurésie

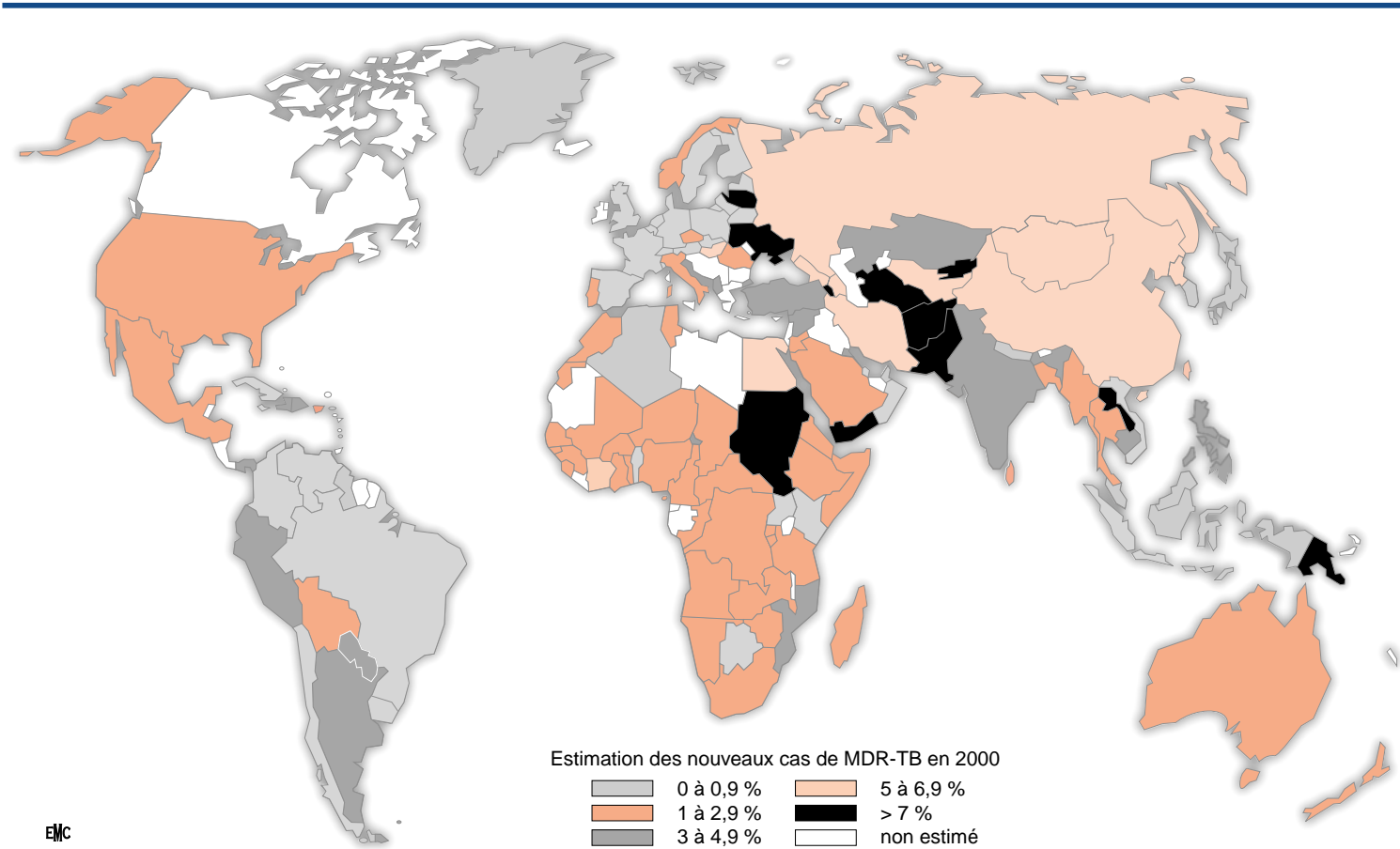


Figure 3 Estimation des nouveaux cas de tuberculose multirésistante en 2000. D'après [14]

Tableau 6. – Indications de la corticothérapie au cours de la tuberculose miliaire. D'après [15]

Tuberculose miliaire suffocante en association avec un traitement antituberculeux :

- méthylprednisolone intraveineuse : 120 mg/24 h pendant 1 semaine puis 60 mg/24 h pendant 1 semaine ;
- relais per os par 40 mg d'équivalent prednisone pendant 1 semaine, puis 20 mg pendant 1 semaine

tuberculeuse qui bénéficie, en revanche, d'une évacuation la plus complète possible au début de l'évolution. [15] Elle serait bénéfique à court terme au cours de la miliaire asphyxiante et des tuberculoses étendues cachectisantes, sans changer l'évolution à long terme (Tableau 6). [16]

CHIMIOPROPHYLAXIE

Elle concerne les sujets infectés par le BK mais asymptomatiques. Elle repose sur le principe que dans ces cas, la population bacillaire est faible et donc le risque de sélection de mutants résistants est nul. Elle a pour but d'éviter le développement d'une tuberculose maladie. Elle concerne les patients dont l'intradermoréaction à la tuberculine est devenue positive en dehors d'une vaccination par le BCG. Elle concerne également les patients présentant des

séquelles de tuberculose jamais traitée. Le traitement repose sur l'isoniazide seul à la dose de 5 mg/kg pendant 6 mois chez le sujet immunocompétent. Elle peut être remplacée par l'association rifampicine/isoniazide pendant 3 mois.

Chez le sujet séropositif pour le VIH ayant une intradermoréaction positive, l'administration d'isoniazide est recommandée pendant 12 mois, tandis que le sujet séropositif dont l'intradermoréaction est négative ne semble pas bénéficier d'une chimioprophylaxie. [5, 9]

VACCINATION PAR LE BCG

C'est essentiellement le dépistage et le traitement précoce des patients susceptibles d'être contagieux qui permettent d'éviter la dissémination de la maladie ; en revanche, l'impact de la vaccination est controversé. Elle permettrait surtout d'éviter les formes graves de la maladie : miliaire ou méningite. Son taux de protection est d'environ 50 %. Son intérêt a diminué avec la décroissance de l'incidence de la tuberculose et serait négligeable quand l'incidence approche 10/100 000.

Le BCG a l'inconvénient de rendre l'intradermoréaction difficilement interprétable. Au mieux, la vaccination est réalisée après 6 mois et avant 10 ans, mais la vaccination s'effectue avant en cas de population à risque ; en revanche, chez le grand enfant, l'adolescent et l'adulte, l'efficacité de la vaccination est mal connue. Les réactions tuberculiques sont contrôlées 3 à 12 mois après la vaccination. En cas de réaction négative, on recommande une revaccination par voie intradermique mais des réactions négatives ne signifient pas l'absence de protection. Il n'y a pas de parallélisme entre ces deux éléments. [5]

M.-C. Dombret

Adresse e-mail: marie-christine.dombret@bch.ap-hop-paris.fr
Hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : M.-C. Dombret. Tuberculose pulmonaire de l'adulte. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Traité de Médecine Akos, 6-0740, 2004, 7 p

R É F É R E N C E S

- [1] Global tuberculosis control *WHO report* 2001
- [2] Auregan G. Les indicateurs épidémiologiques de la tuberculose. *Cah Santé* 1997; 7: 97-102
- [3] Marchal G. La réponse immunitaire au cours de la tuberculose. *Méd Thé* 1995; 1: 19-29
- [4] Huchon G. Infection tuberculeuse et tuberculose pulmonaire de l'adulte. *Rev Mal Respir* 1997; 14 suppl5: S49-S59
- [5] Conférence de consensus du 15 décembre 1994. La tuberculose : comment arrêter l'épidémie actuelle? *Rev Mal Respir* 1995; 12: R132-R157
- [6] Guide pratique à l'usage du médecin généraliste pour reconnaître, traiter et prévenir la tuberculose. 2BR éditions 1990; et A.FOR.CO.PI
- [7] Gulbaran Z, Pretet S, Dusser D. Du premier symptôme au diagnostic et du diagnostic au traitement de la tuberculose : un délai qui reste long. *Rev Pneumol Clin* 1996; 52: 20-25
- [8] Dombret MC, Hafi L, Carbone A, Aubier M. Usefulness of urine culture in patients suspected of tuberculous infection. An university hospital experience. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A180 [abstract]
- [9] Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340: 367-373
- [10] Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 157-161
- [11] Janssens J, Zellweger JP. Épidémiologie clinique et traitement de la tuberculose chez les personnes âgées. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 80-89
- [12] Jouveshomme S, Dautzenberg B. La chimiothérapie antituberculeuse. *Rev Mal Respir* 1997; 14 suppl5: S88-S104
- [13] Rifadine voie orale *Dictionnaire Vidal* 2000
- [14] The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world.
- [15] Wyser C, Walzl G, Smedema JP, Swart F, van Schalkwyk EM, van de Wal BW. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleuresy. *Chest* 1996; 110: 333-338
- [16] Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 872-887

URGENCES CHIRURGICALES : DOULEURS ABDOMINALES AIGÜES

S BRANCHEREAU, C CHARDOT, O DE DREUZY, F GAUTHIER, J VALAYER

Les douleurs abdominales aiguës recouvrent chez l'enfant des pathologies organiques ou fonctionnelles très diverses^[7].

Deux écueils sont à éviter. D'une part banaliser l'existence de douleurs abdominales en méconnaissant une urgence chirurgicale avec parfois des conséquences graves : lésions irréversibles d'un organe et/ou mise en jeu du pronostic vital. À l'inverse il est dangereux de poser une indication chirurgicale inutile chez un enfant ayant une pathologie médicale qui peut être décompensée par l'anesthésie et /ou l'intervention.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Il s'agit de douleurs abdominales évoluant depuis quelques heures ou quelques jours (moins de trois) et qui sont en rapport avec une pathologie chirurgicale nécessitant un traitement en urgence (dans les 24 heures d'après la définition de l'Organisation mondiale de la santé).

Il est nécessaire de procéder par étapes et de reconnaître :

- la douleur abdominale aiguë évocatrice d'une urgence chirurgicale : ceci nécessite de connaître la sémiologie propre à chaque âge ;
- la pathologie chirurgicale la plus vraisemblablement responsable de ces douleurs abdominales aiguës ;
- le degré d'urgence du traitement.

La sémiologie des douleurs abdominales aiguës varie en fonction de l'âge. Pour tous il faut retracer l'anamnèse (intervention, traumatisme), l'histoire de l'épisode récent, les signes d'accompagnement (généraux, digestifs, urinaires). L'examen doit être minutieux, et complet avec : la prise de la tension artérielle, un examen ORL et pulmonaire, l'examen de l'abdomen, des bourses, des orifices herniaires, et éventuellement en fonction du contexte un toucher rectal. L'ensemble de ces renseignements suffit le plus souvent pour avoir une orientation diagnostique. Des examens complémentaires simples peuvent être utiles : la numération formule sanguine et la CRP (protéine C réactive), la radiographie d'abdomen sans préparation et l'échographie abdominale ou abdominopelvienne.

SÉMIOLOGIE DES DOULEURS ABDOMINALES EN FONCTION DE L'ÂGE

● Chez le nourrisson

■ Affirmer qu'il existe des douleurs abdominales, et surtout les localiser peut être difficile. Un

comportement inhabituel, que ce soient des pleurs inexplicables ou à l'opposé une atonie ou une hypotonie, doit conduire systématiquement à la recherche d'une anomalie abdominale. L'existence de troubles digestifs associés est un excellent argument d'orientation. Le refus du biberon est l'équivalent de vomissements. Si les rejets sont fréquents à cet âge, des vomissements, surtout s'ils sont verts, signent quasiment l'existence d'une pathologie chirurgicale. La diarrhée et la constipation sont recherchées comme à tout âge.

■ Le premier temps de l'examen consiste à observer le comportement spontané de l'enfant (par exemple dans les bras de sa mère) : sa mimique, ses gesticulations, ses réponses aux gestes de réconfort. Un nourrisson inconsolable, avec des sourcils froncés, un visage crispé, des jambes repliées en permanence sur le ventre a probablement une lésion chirurgicale aiguë. Il faut ensuite observer l'abdomen lui-même. Le ballonnement abdominal est de bonne valeur mais parfois difficile à apprécier. La peau luisante, les anses visibles sont deux signes rares mais très significatifs. Il n'y a pas de défense ni de contracture chez le nourrisson. En revanche, on peut reconnaître une zone électivement douloureuse, et surtout une asymétrie dans les réactions déclenchées par la palpation. Les orifices herniaires et les bourses sont examinés systématiquement. Devant une hernie ombilicale douloureuse : se rappeler que celle-ci ne s'étrangle qu'exceptionnellement, il faut donc de principe rechercher une autre cause à la douleur.

■ Le toucher rectal n'est pas systématique : principalement à la recherche de sang dans les selles lorsque l'on évoque une invagination. Il est fait avec le 5^e doigt et peut entraîner un malaise vagal.

● Enfant à l'âge de la maternelle (de 2 à 5 ans)

Les difficultés de l'examen du nourrisson viennent du fait qu'il ne s'exprime pas. Après 2 ans il existe

plus de possibilités de communication avec l'adulte qui examine. Deux types de communications méritent d'être soulignés.

C'est l'âge de l'enfant dit « inexaminable » : il faut s'en méfier. Une attitude d'opposition peut correspondre à une attitude normale pour un enfant de cet âge mais il peut également s'agir d'un enfant qui souffre et qui ne veut pas laisser examiner son ventre. Il est alors souvent utile d'observer l'enfant, en renouvelant l'examen en particulier lors des jeux, du sommeil. La persistance de réactions d'opposition déclenchées spécifiquement par l'examen de l'abdomen, surtout d'une région précise, permet d'en affirmer l'origine organique.

À l'opposé l'enfant communique facilement mais les réponses sont très variables d'un instant à l'autre et sans rapport avec l'examen physique. Il n'a pas une organisation spatiale et temporelle adaptée pour répondre aux questions de l'examineur. Il a mal depuis « hier » (c'est-à-dire quelques heures, une journée ou une semaine)... et il a mal à l'ombilic, zone sur laquelle il projette toutes les douleurs abdominales. Au moins dans cette situation l'examen physique se déroule sans difficulté et permet de juger facilement de signes locaux : une zone douloureuse ou une défense sont reconnues.

● Enfant de plus de 6 ans

L'examen est strictement superposable à celui de l'adulte. Très facilement à cet âge le diagnostic de constipation banale ou de douleur abdominale d'origine « psychologique » est évoqué. Il faut être vigilant, systématique dans l'examen clinique, et s'en tenir aux constatations objectives.

● Chez l'adolescent

Il n'y a pas de particularité sémiologique propre à cet âge. Il faut penser à examiner systématiquement les bourses chez l'adolescent qui vient pour une douleur abdominale aiguë et qui n'osera pas toujours dire qu'il existe une douleur testiculaire.

Tableau I. – Fréquence des pathologies en fonction de l'âge.

	Nourrisson	2-5 ans	Enfant	Adolescent
Volvulus	+++	+	+	+
Invagination intestinale aiguë	+++	++	+	+
Hernie étranglée	+++	+	+	+
Appendicite	+	++	+++	++
Occlusion sur bride	+	+	++	++
Diverticule de Meckel	++	++	++	+
Torsion testicule	++ *	+	+	+++
Pathologie ovarienne	++ *	+	++	+++

+++Très fréquent
++ Fréquent
+ Rare ou exceptionnel
* Nouveau-né

Chez la jeune fille penser également à la pathologie annexielle et situer les douleurs abdominales par rapport au cycle menstruel. Faire un examen gynécologique : examen de la vulve et toucher rectal. Il est bien sûr essentiel de ne pas méconnaître une grossesse et penser à demander un dosage de β hCG (*human chorionic gonadotropin*).

Si à chaque âge l'examen doit être adapté, il faut également connaître les pathologies à évoquer en fonction de l'âge. Bien sûr la hernie étranglée et la torsion de testicule peuvent survenir à tout âge, cependant il existe des pics de fréquence corrélés à l'âge qui vont guider le diagnostic.

CAUSES CHIRURGICALES
DES DOULEURS ABDOMINALES
EN FONCTION DE L'ÂGE

Nous ne traiterons pas des douleurs abdominales d'origine chirurgicale véritablement néonatales (occlusion néonatales et entérocolites du nouveau-né) (*tableau I*).

● **Étranglement herniaire**

La hernie inguinale se voit à tout âge. Mais l'étranglement est d'autant plus fréquent que l'enfant est petit et que la hernie elle-même est à petit collet. Près de 30 % des étranglements herniaires surviennent avant 3 mois, le plus souvent c'est un accident inaugural.

● **Invagination intestinale aiguë**

Elle est exceptionnelle en période néonatale, et plus fréquemment en rapport avec une anomalie anatomique, par exemple une duplication.

Entre 2 mois et 2 ans c'est l'urgence chirurgicale véritablement abdominale la plus fréquente. La cause n'est pas clairement identifiée, elle est dite idiopathique en incriminant des facteurs viraux et une immaturité de la motricité digestive.

Chez l'enfant plus grand on observe encore des invaginations intestinales aiguës idiopathiques.

Après 6 ans elles sont plus volontiers en rapport avec une cause organique : diverticule de Meckel souvent, lymphome parfois.

● **Volvulus par anomalie de rotation**

Les formes suraiguës de volvulus sont néonatales.

Les formes aiguës et chroniques peuvent survenir à n'importe quel moment (même à l'âge adulte), mais avec prédilection dans la première année de vie.

● **Appendicite aiguë**

Elle est exceptionnelle avant 2 ans, rare avant 5 ans, et l'âge moyen de survenue est entre 6 et 12 ans.

Avant 5 ans le diagnostic est le plus souvent fait au stade d'abcès ou de péritonite. Il y a deux explications à cela. D'une part le grand épiploon est peu développé : la perforation se fait en péritoine libre. D'autre part, l'examen clinique est plus difficile, l'appendicite simule une gastroentérite ou une autre affection virale très fréquente à ce âge : il existe donc un retard au diagnostic.

● **Diverticule de Meckel**

Le risque pour un sujet ayant un diverticule de Meckel de se compliquer est d'environ 4 % et diminue avec l'âge. Il peut se révéler par une occlusion intestinale, soit dans un tableau d'invagination chez le nourrisson, soit comme une occlusion sur bride à n'importe quel âge.

La diverticulite est un mode de présentation rare : l'âge de survenue et la symptomatologie étant tout à fait comparables à ceux de l'appendicite, il s'agit en règle d'une découverte peropératoire.

Le mode de révélation le plus fréquent chez l'enfant est l'hémorragie digestive basse, habituellement sans douleurs abdominales.

● **Occlusion sur bride**

Elle peut s'observer après toute laparotomie. Le pic de fréquence d'appendicectomie se situant à 6-12 ans, avec un risque majeur d'occlusion sur bride survenant dans l'année suivante.

● **Torsion du cordon spermatique**

Il existe deux pics de fréquence de cette pathologie.

La forme néonatale n'entre pas dans le cadre du diagnostic des douleurs abdominales. La torsion est généralement prénatale, et le diagnostic fait au stade de nécrose : il n'y a plus de douleurs.

La torsion de l'enfant pubère ou prépubère : le motif de consultation est soit d'emblée la douleur testiculaire, soit des douleurs abdominales.

Entre ces deux âges la torsion de testicule peut être observée, mais le diagnostic différentiel le plus fréquent est la torsion d'hydrotide. Dans ce cas, la douleur est localisée à la bourse, plus précisément à la tête de l'épididyme, sans irradiation abdominale.

● **Torsion et tumeurs de l'ovaire**

Comme pour la pathologie testiculaire, deux pics de fréquence avec les mêmes constatations.

En période néonatale la pathologie la plus fréquente est le kyste de l'ovaire, tordu ou non tordu. Le diagnostic est fait sur des échographies systématiques. Le traitement n'est pas codifié et certains de ces kystes sont simplement surveillés. La survenue de douleurs abdominales dans ce contexte conduit à suspecter une complication pouvant nécessiter un traitement chirurgical urgent.

Chez la grande fille et l'adolescente la douleur aiguë abdominopelvienne très brutale doit faire évoquer en premier lieu une torsion d'annexe.

● **Pathologies de l'adulte**

- Les perforations d'ulcère.
- Les cholécystites.
- Les pancréatites.
- Les lithiases urinaires.

Toutes ces pathologies peuvent être rencontrées chez l'enfant, mais elles sont beaucoup plus rares. Leur fréquence augmente à l'adolescence.

Une fois le diagnostic établi ou suspecté : le traitement doit être organisé en urgence, mais il existe des degrés d'urgence différents selon qu'il s'agit d'un mécanisme vasculaire ou infectieux.

URGENCES CHIRURGICALES :
QUEL DEGRÉ D'URGENCE ?

● **Urgences immédiates : pathologies à composante vasculaire**

L'ischémie fait classiquement courir un risque de nécrose tissulaire irréversible au-delà de 6 heures sur des tissus tels que le testicule, l'ovaire, le rein, l'intestin. L'hémorragie est longtemps bien tolérée chez l'enfant, et la décompensation survient souvent de façon brutale et grave. Dans ce type d'urgences, on ne saurait trop insister sur l'intérêt d'un contact direct entre le médecin qui voit l'enfant le premier et le chirurgien à qui il va l'adresser, afin d'éviter tout retard au traitement.

Ischémie tissulaire = urgence
thérapeutique immédiate ;
nécrose dans les 6 heures suivant le
début des signes cliniques.

Hernie inguinale étranglée (fig 1)

Chez le nourrisson, l'étranglement herniaire conduit à une compression du pédicule spermatique dans le canal inguinal, avec ischémie testiculaire. L'ischémie intestinale survient à un stade plus tardif. Il est possible de tenter immédiatement la réduction, sans forcer, en calmant l'enfant. Il faut éviter un



1 *Hernie inguinale étranglée.*

excès de manipulations responsables d'œdème et d'hématome du cordon spermatique. L'enfant doit être orienté en milieu chirurgical dans les plus brefs délais : si l'état local et général le permettent, une réduction par taxis sera tentée après sédation par diazépam (Valium®, 0,5 mg/kg intrarectal) ou midazolam (Hypnovel®, 0,3 mg/kg intrarectal) avec monitoring de la fréquence cardiaque et de la saturation périphérique en oxygène, en raison du risque d'apnée. La sédation s'accompagne d'une myorelaxation entraînant un relâchement de l'orifice inguinal profond, qui peut permettre la réduction de la hernie. En cas de succès, la hernie sera opérée habituellement 48 heures plus tard, après diminution de l'œdème local. En cas d'échec de la réduction sous sédation, l'enfant est opéré en urgence. Dans tous les cas, même si la hernie a pu être réduite sous sédation, il existe un risque d'atrophie testiculaire secondaire dont doivent être prévenus les parents.

Hernie inguinale étranglée = urgence ischémique testiculaire.

Autres hernies étranglées

Elles sont rares, mais doivent néanmoins être recherchées en raison du risque d'ischémie intestinale. La hernie ombilicale s'étrangle rarement, et dans ce cas, contient habituellement de l'épiploon. La hernie crurale, une éventration, peuvent aussi s'étrangler.

Invagination intestinale aiguë (fig 2, 3, 4)

Dans l'invagination, le méso de l'anse invaginée est comprimé dans le boudin. Il en résulte une stase



2 *Image échographique typique en cible d'une invagination intestinale aiguë.*



3 *Invagination intestinale aiguë iléocaecale : radiographie d'abdomen sans préparation et lavement opaque d'une invagination.*



4 *Invagination intestinale aiguë iléocaecale : aspect opératoire avant réduction.*

veineuse (à l'origine des rectorragies) puis une ischémie complète de l'anse invaginée.

À l'inverse de la hernie c'est plus l'anamnèse que l'examen clinique qui fait le diagnostic. Un nourrisson avec un comportement anormal, des épisodes de pleurs intermittents ou d'hypotonie, un refus du biberon est suspect d'invagination même s'il n'a pas vomis, n'a pas de sang dans les selles et n'a pas de boudin palpable. Un retard au diagnostic va en compliquer le traitement, méconnaître le diagnostic peut conduire au décès de l'enfant.

Dans la plupart des équipes^[6], le diagnostic est fait par échographie, mais le lavement opaque garde ses indications si la fiabilité de l'échographie est incertaine et dans les cas de diagnostic douteux.

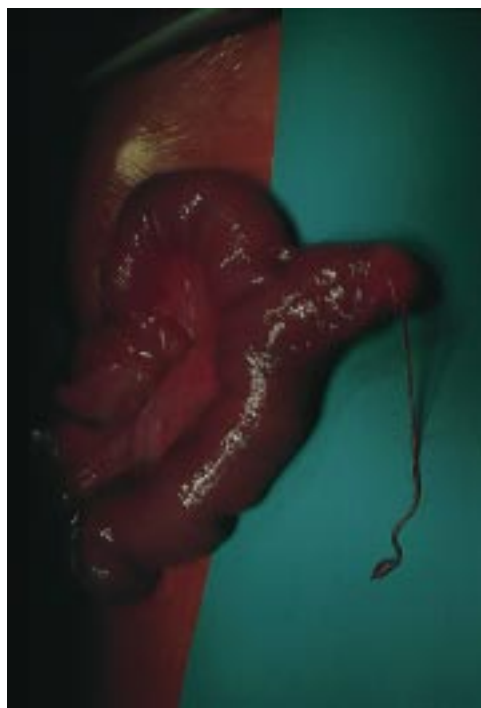


Le bilan, réalisé en milieu chirurgical, doit apprécier le retentissement général et le risque de nécrose intestinale constituée, dont dépendent les possibilités de réduction par lavement hydrostatique ou pneumatique. Il faut également rechercher des éléments en faveur d'une invagination à deux niveaux, qui comporte le plus souvent une composante iléo-iléale, avec syndrome occlusif du grêle, et dont le traitement est chirurgical.

***Nourrisson 2 mois-2 ans :
crises douloureuses
et/ou vomissements - refus de boire
et/ou rectorragies
= rechercher l'invagination
intestinale aiguë.***

Volvulus du grêle sur bride

Le diagnostic d'occlusion sur bride est le premier à évoquer devant un enfant (ou un adulte...) qui présente des douleurs abdominales et une cicatrice de laparotomie, avant même la constitution d'un tableau plus complet d'occlusion du grêle. Toute intervention intrapéritonéale, même par un abord limité (coelioscopie) peut créer des adhérences ou des brides à l'origine d'accidents occlusifs. Les éléments qui orientent vers un mécanisme de strangulation, avec ischémie intestinale, plutôt que vers une simple obstruction, sont un début brutal, une douleur très intense (ischémie intestinale aiguë), un silence auscultatoire, une défense pariétale, un état de choc, une convergence des anses occluses vers la bride (aspect « en fleur ») sur les radiographies d'abdomen sans préparation, et enfin l'absence d'amélioration sous aspiration gastrique aux examens cliniques et radiologiques répétés à quelques heures d'intervalle. Il faut se méfier de la fausse amélioration liée à la constitution de la nécrose intestinale complète, qui s'accompagne d'une diminution des douleurs. L'intervention réalisée à temps permet d'éviter une mutilation



5 Diverticule de Meckel responsable d'une occlusion par bride mésentérique.

digestive qui peut aller jusqu'à la perte de tout le grêle. Les occlusions du grêle sur bride congénitale, par hernie interne, peuvent être rapprochées de ce cadre (fig 5).

***Douleur abdominale + cicatrice de laparotomie
= évoquer en premier lieu une occlusion sur bride.***

Volvulus du grêle sur malrotation (fig 6)

Cette pathologie est le plus souvent révélée en période néonatale, par un syndrome occlusif (nouveau-né vomissant jaune ou vert) à ventre plat. Elle peut toutefois survenir chez le nourrisson ou l'enfant, avec douleurs abdominales, vomissements bilieux. Dans la forme aiguë, la plus fréquente, l'air contenu dans l'intestin volvulé s'est résorbé, et l'abdomen est plat. Dans la forme suraiguë, l'ischémie intestinale est totale d'emblée et l'intestin volvulé est distendu [5]. Le diagnostic est fait par



6 Volvulus total du grêle avec nécrose secondaire à une malrotation intestinale.



7 Torsion du pédicule spermatique, sans nécrose, chez un adolescent.

échodoppler des vaisseaux mésentériques, qui identifie l'anomalie de position relative de l'artère et de la veine mésentériques supérieures, et peut suivre la spire de torsion. Le transit baryté oesogastroduodénal (TOGD) confirme le diagnostic en montrant la malposition de l'angle de Treitz, et la spire de torsion intestinale. L'intervention urgente permet d'éviter, dans les cas où la torsion est serrée, la perte de tout le grêle par ischémie mésentérique.

Torsion du pédicule spermatique (« torsion du testicule ») (fig 7)

Des douleurs de la fosse iliaque chez le grand enfant prépubère ou l'adolescent peuvent révéler une torsion du pédicule spermatique. Elles peuvent correspondre à une projection de la douleur, ou à une gêne du jeune homme à évoquer ses organes génitaux. C'est pourquoi la palpation des bourses doit rester systématique dans l'examen d'un enfant qui se plaint de douleurs abdominales. Une fois la bourse douloureuse identifiée, il faut s'efforcer d'éviter toute perte de temps (notamment par des examens complémentaires) et montrer l'enfant au plus vite au chirurgien.

L'association douleur abdominale (en général de la fosse iliaque) et bourse vide homolatérale doit faire évoquer la torsion d'un testicule ectopique.

Douleur scrotale = avis chirurgical urgent.

***Douleur abdominale + bourse vide homolatérale
= évoquer une torsion de testicule ectopique.***

Urgences gynécologiques

Le diagnostic de torsion d'annexe (fig 8) doit être évoqué chez la grande fille ou l'adolescente qui présente des douleurs abdominopelviennes brutales. La torsion survient habituellement sur une annexe pathologique : kyste ovarien, voire tumeur ovarienne. La masse peut être palpée au toucher rectal lorsqu'il est réalisable. L'échographie montre l'image de kyste ovarien échogène (= compliqué) et le diagnostic peut être précisé par coelioscopie, qui permet de différencier une simple hémorragie intrakystique de la torsion d'annexe. Ce diagnostic est cependant rarement fait au stade où l'annexe peut être sauvée.

La grossesse extra-utérine (GEU) rompue est classiquement révélée par un tableau de douleurs



8 Torsion d'annexe (tératome ovarien).

abdominopelviennes avec collapsus chez une adolescente. L'échographie montre l'hémopéritoine, la vacuité utérine et souvent la grossesse ectopique. D'une manière plus générale, les diagnostics gynécologiques « de femme adulte » doivent être systématiquement évoqués chez l'adolescente, avec en premier lieu celui de GEU en raison du risque vital.

Douleurs abdominopelviennes chez la grande fille ou l'adolescente :

- ✓ ***penser urgences gynécologiques ;***
- ✓ ***échographie pelvienne urgente.***

Urgences vasculaires abdominales post-traumatiques

Devant un traumatisme abdominal sévère, l'urgence immédiate est l'hémorragie. Les soins immédiats visent à maintenir une hémodynamique correcte, et après un bilan clinique rapide des lésions, le premier examen à l'arrivée à l'hôpital est l'échographie à la recherche d'un hémopéritoine ou d'un hématome rétropéritonéal, et d'une lésion des organes pleins (rate, foie, reins). La deuxième étape est la recherche d'une lésion ischémique, qui affecte essentiellement les reins : même en l'absence de lésion du parenchyme, une lésion du pédicule (rupture sous-intimale de l'artère) peut entraîner une ischémie complète du rein. La traduction clinique peut être pauvre, et l'échographie simple ne montre pas les lésions. C'est pourquoi devant tout traumatisme abdominal sévère, a fortiori s'il existe une hématurie, il convient de vérifier la vascularisation du rein, soit par échodoppler, soit par deux clichés d'urographie.

Traumatisme abdominal sévère :
urgence n°1 = hémorragie →
échographie
urgence n°2 = ischémie (reins) →
doppler ou urographie intraveineuse (UIV)

Urgences obstructives

L'obstruction d'un conduit naturel peut être menaçante par plusieurs mécanismes : d'abord par une éventuelle ischémie associée (cf supra) ; ensuite par les conséquences hémodynamiques et

métaboliques de l'obstruction ; enfin par une éventuelle surinfection, avec rétention septique.

Occlusions intestinales

La constitution d'un troisième secteur entraîne hypovolémie, oligurie, perturbations ioniques et de l'équilibre acide-base. L'urgence est donc à la rééquilibration hydroélectrolytique de l'enfant, parallèlement à la vidange digestive par sonde gastrique. La possibilité d'une pullulation microbienne dans l'intestin en stase doit être prise en compte, pouvant conduire jusqu'à la dérivation en urgence (entérocolite de la maladie de Hirschsprung). Enfin, dans de rares cas, la dilatation peut être telle en amont de l'obstacle qu'elle peut aboutir à la perforation (perforation caecale diastatique de la maladie de Hirschsprung).

Anurie obstructive

Lorsqu'il s'agit d'une obstruction urétrale, le diagnostic est souvent évident, avec douleurs violentes liées au globe vésical. Le drainage urinaire peut être réalisé par sonde urétrale ou par cathéter sus-pubien, qui a l'avantage de minimiser le risque de surinfection et de ne pas entraver le bilan étiologique (urétrocystographie). L'anurie par obstruction urétérale bilatérale est rare, mais doit être évoquée chez des enfants porteurs de maladie lithogène (oxalose, alitement chronique). Il faut corriger rapidement les désordres métaboliques liés à l'anurie (hyperkaliémie), et lever l'obstacle (pose endoscopique de sondes urétérales).

Rétention urinaire ou biliaire infectée

Les rétentions urinaires ou biliaires infectées sont rares chez l'enfant, mais doivent être évoquées devant un sepsis sévère et une dilatation des cavités urinaires ou des voies biliaires en amont d'un obstacle. Le traitement médical est insuffisant pour contrôler le sepsis. La levée de l'obstacle, et/ou un drainage d'amont doivent être réalisés suivant les cas par voie percutanée, endoscopique ou chirurgicale.

Urgences infectieuses

Dans les sepsis intra-abdominaux, l'urgence immédiate est rarement à l'intervention chirurgicale : en effet, il s'agit d'abord de stabiliser l'état de l'enfant, de restaurer une bonne hémodynamique, de relancer la diurèse. L'intervention, même si elle reste urgente, intervient en deuxième ligne comme traitement étiologique du sepsis.

Péritonites

Le tableau classique, avec douleur abdominale violente, fièvre et ventre de bois, se rencontre chez le grand enfant. Chez le jeune enfant (avant 5 ans) et le nourrisson, la péritonite est habituellement révélée par une occlusion fébrile : gros ventre douloureux, fièvre et arrêt du transit. Il n'existe pas de contracture abdominale à cet âge, la paroi abdominale reste dépressible. Parfois, l'irritation péritonéale peut être à l'origine d'une « fausse diarrhée » trompeuse, et conduire à tort au diagnostic de gastroentérite. La principale cause de péritonite chez l'enfant est

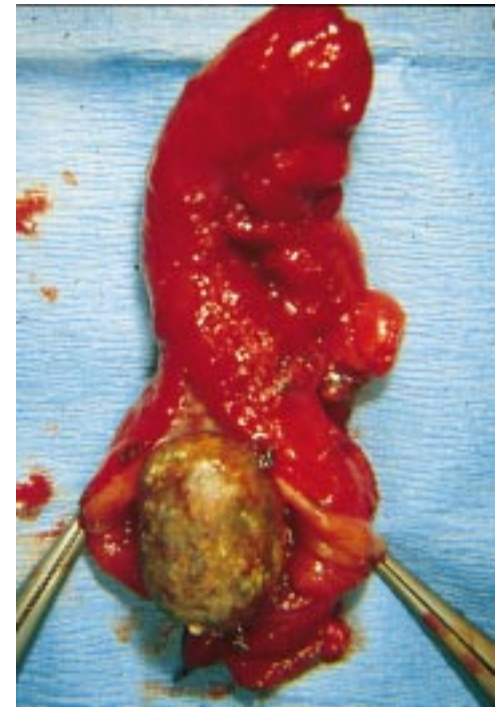
l'appendicite. Le diagnostic est aidé par l'abdomen sans préparation (ASP) (stercolithe, grisaille diffuse) et l'échographie (épanchement ou collection intra-abdominaux, appendice tuméfié, stercolithe intraluminal), mais il existe des faux négatifs : ainsi un appendice perforé peut avoir un aspect normal en échographie, et un épanchement péritonéal purulent peut ne pas être vu. Le diagnostic de péritonite chez le jeune enfant reste difficile, et justifie le transfert de l'enfant en unité de chirurgie pédiatrique au moindre doute.

Péritonite du jeune enfant (avant 5 ans) :

- ✓ pas de contracture abdominale ;
- ✓ tableau d'occlusion fébrile ;
- ✓ possibilité de « fausse diarrhée ».

Appendicite (fig 9, 10)

Devant une douleur de la fosse iliaque droite, il convient de rechercher en premier lieu une origine extra-appendiculaire : urinaire, génitale, hépatobiliaire, ORL, pulmonaire, méningée. Cette étape nécessite une anamnèse et un examen clinique soigneux, complétés utilement par une échographie abdominale ou abdominopelvienne (grande fille). Le diagnostic d'appendicite est porté sur un faisceau convergent d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques, avec dans les cas initialement incertains une observation de l'enfant en milieu chirurgical, et examens répétés, au minimum biquotidiens^[1]. L'évolution en 48 heures permet de distinguer l'appendicite des causes non chirurgicales de douleurs de la fosse iliaque droite, et d'éviter des interventions inutiles^[2, 4, 9, 10, 11], et le recours à des examens plus invasifs^[8]. Le choix de la technique d'appendicectomie (chirurgicale ou



10 Appendicite aiguë : coprolithe visible après ouverture de la pièce opératoire.

coelioscopique) dépend avant tout de l'expérience de l'opérateur. Il existe cependant une place privilégiée à la voie coelioscopique en cas de doute diagnostique avec la pathologie annexielle chez l'adolescente comme chez la femme adulte. Chez l'enfant obèse elle permet également d'éviter une grande voie d'abord.

Autres urgences infectieuses abdominales

Des pathologies plus rares telles que diverticule de Meckel, lymphangiome kystique, duplication digestive, peuvent être révélées par un accident septique. Le tableau est celui d'une occlusion fébrile, le diagnostic peut être suspecté à l'échographie et sera confirmé à l'intervention.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA DOULEUR ABDOMINALE

Le traitement « chirurgical » va soulager la douleur : après réduction d'une hernie étranglée l'enfant soulagé s'endort presque immédiatement, dès la désinvagination faite les crises douloureuses cessent.

Mais, entre le moment où l'enfant consulte pour ses douleurs et le moment où le traitement « étiologique » va pouvoir être fait, il existe une période d'attente où la douleur elle-même va pouvoir être traitée^[3].

Il existe deux périodes différentes. Avant le diagnostic établi il ne faut pas masquer les symptômes. Une fois le diagnostic fait et l'intervention chirurgicale décidée la douleur-symptôme n'a plus d'intérêt mais les antalgiques



9 Appendicite aiguë : coprolithe visible sur l'ASP.

utilisés ne doivent pas interférer avec l'anesthésie de l'enfant.

Dans la période d'observation, les antispasmodiques ont l'avantage de ne pas masquer les signes chirurgicaux. Il est préférable de les utiliser par voie rectale ou par voie veineuse : Viscéralgine® injectable simple, Spasfon® injectable ou Débridat®. L'usage d'un laxatif (Microlax® ou Normacol®) permet de lever le spasme colique. L'enfant est

courbe de température, celle-ci doit être reprise à la fin de la période d'action du médicament avant l'administration d'une nouvelle dose. De même, l'examen clinique est renouvelé à ce moment.

En préopératoire immédiat c'est l'anesthésiste qui aura en charge l'enfant au bloc opératoire qui décidera des antalgiques à administrer avant l'intervention. Il peut prescrire des morphiniques.

l'équipe chirurgicale en s'assurant de sa disponibilité par exemple par un contact téléphonique.

L'équipe chirurgicale jugera si l'indication opératoire peut être portée d'emblée sur la clinique seule, ou si des examens paracliniques radiologiques ou biologiques sont nécessaires. En effet, la prescription de ces examens avant cette consultation risque de représenter un surcoût et une perte de temps.

Douleurs abdominales → antalgiques autorisés
Une condition : nouvel examen avant nouvelle prescription
Antibiothérapie « d'épreuve » interdite

réexaminé une fois les selles émises. Le paracétamol par voie injectable peut également être utilisé. Il ne faut pas craindre de masquer l'évolution de la

La douleur abdominale est un symptôme très fréquent chez l'enfant. L'anamnèse et l'examen clinique permettent en général de distinguer les rares patients ayant potentiellement une lésion dont le traitement chirurgical doit être fait sans délai et justiciables d'une consultation chirurgicale en urgence. Dans ce cas, l'enfant doit être adressé au plus vite à

CONCLUSION

Pour les autres enfants il n'est pas toujours possible dès le premier examen de faire un diagnostic précis. Là encore peu d'examens complémentaires sont nécessaires, le plus utile étant de réexaminer l'enfant soit à domicile, soit en hospitalisation après 6 à 12 heures d'évolution en instaurant un traitement symptomatique de la douleur dans l'intervalle.

Sophie Branchereau : Chef de clinique-assistant des hôpitaux de Paris.

Christophe Chardot : Praticien hospitalier des hôpitaux de Paris.

Olivier de Dreuzy : Attaché.

Frédéric Gauthier : Professeur des Universités, praticien hospitalier des hôpitaux de Paris.

Jacques Valayer : Professeur des Universités, praticien hospitalier des hôpitaux de Paris.

Service de chirurgie pédiatrique (Pr J Valayer), hôpital de Bicêtre, 78, avenue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : S Branchereau, C Chardot, O de Dreuzy, F Gauthier et J Valayer. Urgences chirurgicales : douleurs abdominales aiguës. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 8-0530, 1998, 6 p

RÉFÉRENCES

[1] ANDEM. Appendicite. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 50-70

[2] Barga F. Appendicite aiguë et péritonite. In : Helardot P, Bienaymé J, Barga F eds. Chirurgie digestive de l'enfant. Paris : Doin, 1990 : 515-534

[3] Dubousset AM, Begon C. Les urgences chirurgicales non traumatiques. In : Dommergues JP, Fournier-Charrière E eds. Douleur et urgences chez l'enfant. Paris : Arnette Blackwell, 1995 : 111-114

[4] Gauderer MW. Acute abdomen. When to operate immediately and when to observe. *Semin Pediatr Surg* 1997 ; 6 : 74-80

[5] Grapin C. Malrotation et volvulus intestinaux. In : Helardot P, Bienaymé J, Barga F eds. Chirurgie digestive de l'enfant. Paris : Doin, 1990 : 369-382

[6] Helardot P. Invagination intestinale aiguë. In : Helardot P, Bienaymé J, Barga F eds. Chirurgie digestive de l'enfant. Paris : Doin, 1990 : 437-447

[7] Holland A, Gollow IJ. Acute abdominal pain in children: an analysis of admissions over a three year period. *J Qual Clin Pract* 1996 ; 16 : 151-155

[8] Lobe TE. Acute abdomen. The role of laparoscopy. *Semin Pediatr Surg* 1997 ; 6 : 81-87

[9] Pearl RH, Hale DA, Molloy M, Schutt DC, Jaques DP. Pediatric appendectomy. *J Pediatr Surg* 1995 ; 30 : 173-178 ; discussion : 178-181

[10] Spitz L, Kimber C. Acute abdomen. The history. *Semin Pediatr Surg* 1997 ; 6 : 58-61

[11] Wen SW, Naylor CD. Diagnostic accuracy and short-term surgical outcomes in cases of suspected acute appendicitis. *Can Med Assoc J* 1995 ; 152 : 1617-1626

VASCULARITE, PÉRIARTÉRITE NOUEUSE, SYNDROME DE CHURG ET STRAUSS

F L HOTE

Sous le terme de vascularites systémiques, on désigne un groupe d'affections caractérisées par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins artériels et veineux qui aboutit à une altération de la paroi vasculaire, la constitution de sténoses, ou l'occlusion des lumières vasculaires par une thrombose ou une prolifération intimale. Le polymorphisme clinique des vascularites dépend de la taille et de la distribution des vaisseaux atteints, avec des implications pronostiques et thérapeutiques très variables. Les vascularites systémiques engagent souvent le pronostic vital. Morbidité et mortalité sont le fait de manifestations multiviscérales, de localisations particulières, ou de complications liées aux traitements.

© 1999 , Elsevier, Paris.

DÉFINITION DE LA PÉRIARTÉRITE NOUEUSE ET DU SYNDROME DE CHURG ET STRAUSS

● Périartérite noueuse [2, 5, 7]

La périartérite noueuse (PAN) est une **vascularite inflammatoire** qui touche les vaisseaux de petit et moyen calibres, avec des lésions segmentaires et transmuraux siégeant volontiers aux bifurcations artérielles. Les zones pathologiques alternent avec les zones saines, ce qui explique qu'une biopsie pourra être négative alors que l'organe est atteint. À la phase aiguë, l'inflammation de la paroi artérielle est caractérisée par une nécrose fibrinoïde de la média et une infiltration cellulaire pléiomorphe avec une prédominance de polynucléaires neutrophiles associée à un nombre variable de lymphocytes, macrophages, monocytes et polynucléaires éosinophiles. L'architecture normale de la paroi vasculaire, y compris la limitante élastique interne, est détruite, et la lésion peut être le siège d'une dilatation anévrysmale ou d'une thrombose. La phase de cicatrisation est caractérisée par

l'apparition d'une fibrose qui conduit à l'oblitération artérielle. Les dilatations anévrysmales régressent. La PAN évolue par poussées et, fait très caractéristique de cette affection, on observe dans le même organe des lésions à des stades évolutifs différents. Dans la PAN, les artères sont exclusivement concernées. Toutes les artères de l'organisme peuvent être touchées, à l'exclusion des artères pulmonaires. La riche vascularisation du muscle par des artères de moyen calibre explique la fréquente positivité des biopsies faites à ce niveau.

La PAN est une **affection rare**. Les taux d'incidence annuelle et de prévalence de la PAN étaient, dans une étude ne retenant que des observations documentées histologiquement, respectivement de 0,7 pour 100 000/h et 6,3 pour 100 000/h. La PAN peut toucher des sujets de tout âge, avec une prédominance entre 40 et 60 ans, sans prédominance sexuelle. Dans la plupart des cas, la cause de la PAN est inconnue. Des virus pourraient contribuer à la pathogénie de la vascularite. L'association de la PAN au virus de l'hépatite B (VHB) est clairement établie et présente dans 10 % des cas de PAN [2].

Les **lésions de vascularite** pouvant siéger dans n'importe quel viscère, la PAN est une affection cliniquement très polymorphe. Ses principales manifestations cliniques sont résumées dans le **tableau I**.

Le symptôme initial est extrêmement variable. Les signes les plus fréquents sont la fatigue, les douleurs abdominales, les douleurs des jambes, les signes neurologiques et la fièvre. Les signes généraux sont très fréquents : altération de l'état général avec un amaigrissement souvent important, fièvre. Les **douleurs** sont presque constantes. Elles sont soit musculaires, diffuses ou localisées à certains segments de membre, soit articulaires.

Les **neuropathies périphériques** sont très suggestives du diagnostic. Il s'agit de la manifestation clinique la plus fréquente de la PAN, exception faite des signes généraux. Souvent inaugurales, elles consistent en une multinévrite de topographie distale, d'installation rapide, touchant les membres inférieurs et en particulier les nerfs sciatiques poplités externes et à un moindre degré les nerfs sciatiques poplités internes, ou les membres supérieurs.

Tableau I. – Principales manifestations cliniques et biologiques (%) rencontrées au cours de la périartérite noueuse.

Auteurs	Mowrey	Nuzum	Frohnert	Sack	Leib	Guillevin	Guillevin	Fortin
Année de publication	1954	1954	1967	1979	1979	1988	1992	1995
Nombre de patients	607	175	130	40	64	165	182	45
Âge moyen				42		48		54
Âges extrêmes			6-75		17-80	11-65		22-86
Sex-ratio (M/F)			1.9		1.1	1.2	1	1.1
Fièvre	68	81	75		36	69	65	
Amaigrissement	58	46	71			66		
Multinévrite	66	54	72	38	36	67	70	51
Myalgies	50	35	30	35	73	53	54	
Signes cutanés	25	35	46	55	28	46	49	44
Arthralgies			58	55		44	46	51
Atteinte rénale	83		67	13	63	29	36	44
Hypertension artérielle	58	54	56	10	55	31	33	
Atteinte digestive	48	62	14	40	16	31	26	53
Manifestations pleuropulmonaires	36	57	38	23	47	29	20	40
Manifestations cardiaques			8	18	17	23	9	18

Les diverses **manifestations cutanées** s’observent dans 25 à 60 % des PAN systémiques. On peut distinguer quatre types de lésions : purpura vasculaire, nodules, livedo racemosa ou reticularis, lésions ulcéronécrotiques et gangreneuses. La biopsie des lésions cutanées est importante pour le diagnostic, bien que moins spécifique. Elle doit être suffisamment profonde pour étudier le derme.

L’**atteinte rénale** est, suivant les séries, présente dans 60 à 80 % des cas de PAN, mais seulement chez 36 % des 182 patients étudiés prospectivement [5]. Les néphropathies vasculaires sont les manifestations rénales les plus caractéristiques de la PAN. Elles réalisent un syndrome de néphropathie vasculaire aiguë se manifestant par une hypertension artérielle (HTA) sévère ou maligne, une protéinurie souvent minime, une hématurie de degré variable, et une insuffisance rénale d’installation rapide. Les lésions prédominent au niveau des artères de moyen calibre et les lésions glomérulaires sont la conséquence de l’ischémie. Ces formes sont souvent associées à des anévrysmes intrarénaux objectivés par l’artériographie, ainsi que de nombreuses zones d’infarctus rénal. Les néphropathies glomérulaires sont rares au cours de la PAN.

Si elle atteint le cœur, la PAN lèse essentiellement le myocarde, directement en occluant les artérioles coronaires, ou indirectement par le biais de l’HTA. On peut évaluer à 40 % la fréquence des anomalies cardiaques cliniques, électriques ou radiographiques. Les crises d’angor authentiques sont exceptionnelles. L’HTA est observée dans 40 % des PAN. L’HTA maligne est rare, et dans la plupart des cas, l’HTA persiste une fois la PAN guérie. Son traitement a bénéficié de l’introduction des inhibiteurs de l’enzyme de conversion.

L’**atteinte du tractus digestif** est fréquente au cours de la PAN et peut être à l’origine de complications redoutables. Dans notre expérience, celle-ci est constamment associée à des douleurs abdominales, présentes chez 34 % des patients. Les lésions prédominent au niveau du grêle et sont responsables de douleurs parfois intenses. Dans la

majorité des cas, aucune lésion spécifique de la PAN ne peut être mise en évidence et les douleurs disparaissent avec le traitement. La survenue d’hémorragies et/ou de perforations intestinales, la persistance de douleurs abdominales intenses malgré le traitement et un amaigrissement lié à l’atteinte digestive supérieur à 20 % du poids corporel sont des éléments cliniques de mauvais pronostic.

La plupart des organes peuvent être atteints par la maladie, avec parfois des formes apparemment limitées à un organe. Une **orchite** est présente chez 6 % des patients, plus volontiers au cours des PAN liées au VHB. L’atteinte de l’œil peut se traduire par un **décollement de rétine**, des **nodules dysoriques** ou une **atteinte du tractus uvéal**. Les manifestations pleuropulmonaires sont relativement rares au cours de la PAN « classique ».

Les examens complémentaires biologiques n’apportent pas d’éléments spécifiques au diagnostic de la PAN. Il existe dans la majorité des cas un syndrome inflammatoire majeur. Les anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont habituellement absents. L’atteinte rénale se traduit habituellement par une insuffisance rénale.

L’artériographie permet de mettre en évidence les **microanévrismes** et les **sténoses** étagées des artères de moyen calibre dont la fréquence est estimée à 60 % au cours de la PAN. Ces lésions étant très spécifiques de la PAN, bien que non pathognomoniques, l’artériographie a une valeur diagnostique dans les formes où les examens histologiques sont négatifs.

● **Polyangéite microscopique** [5, 10]

La polyangéite microscopique (*microscopic polyangiitis* [MPA], anciennement appelée périartérite noueuse microscopique) est une vascularite systémique qui a été récemment individualisée de la PAN, bien qu’elle ait été décrite en 1948. Il s’agit d’une vascularite des petits vaisseaux, caractérisée par l’absence de granulome extravasculaire et l’existence d’une glomérulo-néphrite nécrosante segmentaire et focale, associée

à une prolifération extracapillaire. Une **atteinte rénale** est présente dans 80 à 100 % des cas, réalisant un tableau de glomérulonéphrite rapidement progressive avec insuffisance rénale et syndrome d’atteinte glomérulaire (hématurie, protéinurie). S’y associent d’autres atteintes viscérales proches de celles de la PAN, touchant surtout la peau, les muscles, les articulations et l’appareil digestif. Contrairement à la PAN, la MPA comporte une **atteinte pulmonaire** due à une capillarite pulmonaire se traduisant par des hémorragies alvéolaires. Associée à l’atteinte rénale glomérulaire, elle réalise un **syndrome pneumorénal** qui peut être révélateur (*tableau I*). Des ANCA de type anti-MPO sont présents dans 50 à 80 % des cas. Des microanévrismes ne sont qu’exceptionnellement observés, surtout si les ANCA sont présents.

● **Syndrome de Churg et Strauss** [4, 5]

L’angéite granulomateuse allergique, ou syndrome de Churg et Strauss (SCS), se caractérise cliniquement par l’existence d’un **asthme grave**, d’une **hyperéosinophilie sanguine** et d’une **angéite nécrosante systémique** et **pulmonaire** touchant les artères et les veinules de petit calibre. Des infiltrats à éosinophiles et des granulomes gigantocellulaires périvasculaires et surtout extravasculaires s’associent aux lésions vasculaires et sont très caractéristiques de la maladie. Les manifestations cliniques du SCS (*tableau II*) sont très proches de celles observées dans la PAN, notamment la multinévrite et l’atteinte digestive. L’**atteinte cutanée** est plus fréquente, reflétant le tropisme de cette affection pour les vaisseaux de petit calibre. Des nodules sous-cutanés sont présents chez environ un tiers des patients. Ils représentent la plus typique des manifestations cutanées du SCS. Rouges ou violacés, ils sont parfois douloureux ; leur diamètre varie de 2 à 20 mm, voire plus. Leur localisation préférentielle se fait à la face d’extension des coudes, aux doigts et sur le scalp. Les membres inférieurs, le tronc et la face peuvent également être atteints, mais plus rarement. Lorsqu’ils siègent aux extrémités, leur répartition est grossièrement symétrique. La biopsie des nodules

Tableau II. – Principales manifestations cliniques (%) rencontrées au cours du syndrome de Churg et Strauss (372 observations).								
Auteurs	Chumbley	Revue de la littérature	Lanham	Guillevin	Gaskin ⁽¹⁾	Haas	Abu-Shakra	Cohen
Année de publication	1977	1984	1984	1987	1991	1991	1994	1998
Nombre de patients	30	138	16	43	21	16	12	96
Sexe (H/F)	2.3	1.09	3	1.3	2	3	1	0.88
Âge moyen	47	38	38	43.2	46.5	42.5	48	48.2
extrêmes	15-69			7-66	23-69	17-74	28-70	17-74
Asthme	100	100	100	100	100	100	100	100
Signes généraux				72		100	100	70
Infiltrats pulmonaires	26.6	74	72	77	43	62	58	38
Rhinite allergique	70	69	70	21		10	83	47
Multinévrite	63	64	66	67	70	75	92	78
Manifestations digestives	16.6	62	59	37	58	56	8	33
Atteinte cardiaque		52	47	49	15	56	42	30
Arthralgies, polyarthrites	20	46	51	28	43	31	42	41
Myalgies		68				43	33	54
Signes cutanés	66				50	68	67	51
Purpura		46	48	28		25		31
Nodules	27	33	30	21		25		19
Atteinte rénale	20	42	49	16	80	31	8	16
Pleurésie		29	29			25		

(1) Série néphrologique.

Tableau III. – Périartérite noueuse. Critères de l’American College of Rheumatology, 1990 [7].

- Amaigrissement > 4 kg
- Livedo reticularis
- Douleur ou sensibilité testiculaire
- Myalgies diffuses, faiblesse musculaire ou sensibilité des membres inférieurs
- Mono- ou polynéuropathie
- Pression diastolique > 90 mmHg
- Insuffisance rénale (urée > 400 mg/L ou créatininémie > 15 mg/L)
- Marqueurs sériques de l’hépatite B (antigène HBs ou anticorps anti-HBs)
- Anomalies artériographiques (anévrismes et/ou occlusions des artères viscérales)
- Biopsie d’une artère de petit ou moyen calibre montrant la présence de polynucléaires dans la paroi artérielle

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de trois des dix critères permet le classement comme périartérite noueuse, avec une sensibilité de 82,2 % et une spécificité de 86 %.

sous-cutanés montre le plus souvent un aspect de granulome extravasculaire. Fait fondamental, le SCS survient sur un terrain très particulier. La plupart des patients ont un long passé de maladies allergiques (asthme, rhinite allergique) et tous ont un asthme à la phase d’état, très caractéristique du SCS. L’histoire naturelle du SCS évolue en trois phases [4]. La phase première consiste en l’apparition d’un asthme de survenue tardive chez un sujet présentant des antécédents allergiques cutanés ou respiratoires (rhinite allergique, polyposse nasale, rhume des foins,

sensibilité aux médicaments) alors qu’il n’y a pas de terrain atopique familial. La seconde phase est caractérisée par l’hyperéosinophilie sanguine et tissulaire réalisant des tableaux proches du syndrome de Löffler ou de la pneumonie chronique à éosinophiles. Cette seconde phase peut durer plusieurs années, puis s’installe la vascularite systémique qui définit le SCS, dans un délai moyen de 9 ans environ. L’atteinte systémique s’installe rapidement, en quelques semaines ou tout au plus 2 à 3 mois, dans un contexte de gravité clinique rapidement évidente. Le SCS fait partie des vascularites associées aux ANCA présents dans deux tiers des cas et typiquement de type p-ANCA anti-MPO (antimyélopéroxydase).

CLASSIFICATION [3, 6, 8]

L’hétérogénéité des vascularites, les nombreux chevauchements cliniques et pathologiques observés entre ces diverses affections, la méconnaissance de leur étiopathogénie, constituent autant d’obstacles à l’établissement d’une classification pertinente et définitive. La plupart des classifications prennent en compte des critères cliniques et histologiques. Les critères histologiques sont le type des vaisseaux atteints (gros vaisseaux : aorte et ses branches de divisions ; vaisseaux dits de petit calibre : capillaires et vaisseaux pré- et postcapillaires ; vaisseaux de moyen calibre occupant une position intermédiaire) et le type de l’atteinte vasculaire (nature de l’infiltrat

Tableau IV. – Syndrome de Churg et Strauss. Critères de l’American College of Rheumatology, 1990 [7].

- Asthme
- Éosinophilie sanguine > 10 %
- Mono- ou polynéuropathie
- Infiltrats pulmonaires labiles
- Douleur ou opacité sinusienne
- Présence d’éosinophiles extravasculaires à la biopsie

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de quatre des six critères permet le classement comme syndrome de Churg et Strauss, avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 99,7 %.

inflammatoire, présence d’une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire ou d’un granulome extravasculaire). En 1990, le Collège américain de rhumatologie (American College of Rheumatology [ACR]) a énoncé une série de critères de classification pour les principales vascularites systémiques (tableaux III, IV), mais ces critères ne peuvent être utilisés comme des critères diagnostiques de ces affections [7, 8].

Une conférence internationale de consensus [3], conférence de Chapel Hill (Caroline du Nord, États-Unis, 1993), a proposé une nomenclature standardisée des vascularites systémiques (tableau V). Dans le groupe de la PAN, ont été définies la PAN touchant préférentiellement les vaisseaux de moyen calibre et la MPA affectant principalement les vaisseaux de petit calibre (artérioles, capillaires et veinules). Cette nomenclature doit faire l’objet en 1998 d’une

Tableau V. – Noms et définitions des vascularites, adoptés pour la conférence de consensus pour la nomenclature des vascularites systémiques à Chapel Hill, Caroline du Nord, États-Unis, 1993 [3].

Vascularites des vaisseaux de gros calibre	
• Artérite à cellules géantes (artérite temporale)	Artérite granulomateuse de l’aorte et de ses principales branches de division atteignant avec prédilection les branches de la carotide externe. Atteinte fréquente de l’artère temporale. Survient habituellement chez des patients âgés de plus de 50 ans et est souvent associée à une pseudopolyarthrite rhizomélique.
• Artérite de Takayasu	Artérite granulomateuse de l’aorte et de ses principales branches de division. Survient habituellement chez des patients âgés de moins de 50 ans.
Vascularites des vaisseaux de moyen calibre	
• Périartérite noueuse	Vascularite nécrosante des artères de moyen et petit calibre sans glomérulophratie, ni vascularite des artérioles, capillaires et veinules
• Maladie de Kawasaki	Vascularite intéressant les vaisseaux de gros, moyen et petit calibre associée à un syndrome lympo-cutanéomuqueux. Atteinte fréquente des artères coronaires. Aorte et veines peuvent être atteintes. Survient habituellement chez l’enfant.
Vascularites des vaisseaux de petit calibre	
• Granulomatose de Wegener ⁽¹⁾	Granulomatose de l’appareil respiratoire associée à une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre (capillaires, veinules, artérioles, artère). Glomérulonéphrite nécrosante fréquente.
• Syndrome de Churg et Strauss ⁽¹⁾	Granulomatose et infiltration éosinophilique de l’appareil respiratoire associée à une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre.
• Polyangéite microscopique ⁽¹⁾	Asthme et hyperéosinophilie. Vascularite nécrosante avec peu ou sans dépôts immuns affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Peut atteindre les artères de petit et moyen calibre. Glomérulonéphrite nécrosante très fréquente. Capillarite pulmonaire fréquemment observée.
• Purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein	Vascularite avec dépôts d’IgA affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Atteint typiquement la peau, le tube digestif et le rein (glomérules). Arthralgies et arthrites fréquentes.
• Cryoglobulinémie mixte essentielle	Vascularite avec dépôts d’immunoglobulines affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Présence d’une cryoglobulinémie. La peau et le rein (glomérules) sont souvent atteints.
• Vascularites cutanées leucocytoclasiqes	Vascularites cutanées leucocytoclasiqes isolées sans vascularite systémique ni glomérulonéphrite

Le terme vaisseaux de gros calibre correspond à l’aorte et à ses plus grosses branches de division. Les vaisseaux de moyen calibre sont les principales artères viscérales (rénales, hépatique, coronaires et mésentériques). Les vaisseaux de petit calibre correspondent aux veinules, capillaires, artérioles et aux artères intraparenchymateuses distales qui se connectent avec les artérioles. Certaines vascularites des gros et petits vaisseaux peuvent atteindre les vaisseaux de moyen calibre, mais les vascularites des vaisseaux de moyen calibre ne doivent pas atteindre de vaisseaux plus petits que les artères.

En romain, les éléments fréquents mais non essentiels.
⁽¹⁾ Association fréquente aux anticorps anticytoplasme de polynucléaires (ANCA) ; Ig : immunoglobuline.

Tableau VI. – Diagnostic différentiel de la périartérite noueuse et de la polyangéite microscopique.

	Périartérite noueuse	Polyangéite microscopique
Histologie <ul style="list-style-type: none">Type de vasculariteType de vaisseaux	Vascularite nécrosante, infiltrat inflammatoire polymorphe, rares granulomes Artères de petit et moyen calibre, rarement artérioles	Vascularite nécrosante, infiltrat inflammatoire polymorphe, pas de granulomes Petits vaisseaux (capillaires, veinules ou artérioles). Les artères de moyen calibre peuvent être touchées
Distribution et localisation Atteinte rénale <ul style="list-style-type: none">Vascularite rénale avec hypertension rénovasculaire, infarctus rénaux et microanévrismesGlomérulonéphrite extracapillaire Atteinte pulmonaire <ul style="list-style-type: none">Hémorragie alvéolaire Multinévrite	<div>oui</div> <div>non</div> <div>non</div> <div>50-80 %</div>	<div>non</div> <div>très fréquente</div> <div>oui</div> <div>10-30 %</div>
Rechutes	rare (7 à 20 %)	fréquentes (35 %)
Anomalies biologiques <ul style="list-style-type: none">p-ANCA, anti-MPOinfection par le virus de l'hépatite B	<div>rare (< 20 %)</div> <div>oui (10 %)</div>	<div>fréquent (50-80 %)</div> <div>non</div>
Anomalies artériographiques (microanévrismes, sténoses)	oui	non

Tableau VII. – Principaux types d'anticorps anticytoplasme de polynucléaires (ANCA) et maladies associées.

Aspect en IFI	Antigènes cibles	Maladies associées
c-ANCA	Protéinase 3	Granulomatoses de Wegener Polyangéite microscopique (PAN microscopique) Syndrome de Churg et Strauss PAN
p-ANCA	Myéloperoxydase	Polyangéite microscopique ⁽¹⁾ (PAN microscopique) Glomérulonéphrite rapidement progressive pauci-immune Syndrome de Churg et Strauss PAN Syndrome de Felty Lupus érythémateux disséminé Polyarthrite rhumatoïde ⁽²⁾
	Lactoferrine	Lupus érythémateux disséminé Rectocolite hémorragique Cholangite sclérosante primitive
	Cathepsine G	
	Lysozyme	
	Élastase	
ANCA atypiques		Polyarthrite rhumatoïde ⁽²⁾

IFI : immunofluorescence indirecte ; p-ANCA : fluorescence périmucléaire ; c-ANCA : fluorescence cytoplasmique ; PAN : périartérite noueuse.
⁽¹⁾ Environ 60 % des p-ANCA dans la polyangéite microscopique (PAN microscopique) reconnaissent la myéloperoxydase.
⁽²⁾ Environ 50 % des p-ANCA dans la polyarthrite rhumatoïde reconnaissent la lactoferrine.

révision afin de mieux définir les frontières entre ces deux affections (tableau VI). Le rôle des ANCA (tableau VII) dans la classification des vascularites n'est pas encore bien déterminé. Pour les vascularites du groupe de la PAN, la présence de p-ANCA anti-MPO est en faveur du diagnostic de MPA. D'autres classifications, comme celle de Lie^[6], reposent sur des données clinicopathologiques (tableau VIII).

La conférence de consensus de Chapel Hill^[3] sur la nomenclature des vascularites systémiques a défini le SCS comme une vascularite primitive des petits vaisseaux caractérisée par une inflammation riche en éosinophiles et en granulomes de l'appareil respiratoire, associée à un asthme et une hyperéosinophilie. Lanham et al^[4] ont retenu l'association de trois critères pour porter le diagnostic clinique de SCS : un asthme, une hyperéosinophilie supérieure à 1 500/mm³ et une vascularite systémique comportant au minimum deux atteintes viscérales extrapulmonaires. Cette définition, très pragmatique, a une spécificité et une sensibilité supérieures à 95 %.

RÔLE DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Les vascularites systémiques sont des affections dont le diagnostic est souvent porté avec un retard conséquent du fait de leur polymorphisme clinique et de leur méconnaissance. La précocité du diagnostic est un élément important du pronostic qui est directement lié à l'extension anatomique de la maladie.

Le rôle du médecin généraliste se situe à plusieurs étapes dans la prise en charge des patients atteints de vascularites systémiques :

- celle du diagnostic qui doit être évoqué cliniquement sur l'association de signes généraux et de symptômes multisystémiques ;
- dans la surveillance de la compliance au traitement et le dépistage des complications iatrogènes ;
- dans le suivi à long terme pour le diagnostic des séquelles et des rechutes relativement fréquentes au cours de ces affections.

Étape du diagnostic

Le diagnostic de la PAN est souvent difficile et retardé. Elle doit être suspectée chez un patient présentant une fièvre, des sueurs, un amaigrissement, une asthénie et une atteinte plurisystémique. L'examen clinique recherche attentivement des lésions cutanées (purpura), une neuropathie périphérique ou une atteinte rénale. La survenue d'une multinévrite dans un tel contexte est très évocatrice du diagnostic. Il existe presque constamment un syndrome inflammatoire biologique très marqué. Dans la PAN classique, les ANCA sont rarement présents. Bien que le diagnostic de PAN puisse être porté sur la clinique et des examens biologiques non spécifiques, la démonstration histologique de l'existence d'une vascularite nécrosante des artères de moyen et petit calibres est un élément essentiel de la démarche diagnostique. Les biopsies neuromusculaires (s'il existe une multinévrite), musculaires et cutanées sont les prélèvements les plus rentables pour l'étude anatomopathologique. L'idéal est de biopsier les organes cliniquement atteints plutôt qu'un purpura

Tableau VIII. – Classification des vascularites d’après JT Lie, 1994 [6].

Vascularites primitives
Intéressant les vaisseaux de gros, moyen et petit calibre <ul style="list-style-type: none">• Maladie de Takayasu (aortite primaire ou non spécifique)• Artérite à cellules géantes (maladie de Horton)• Artérite granulomateuse du système nerveux central Intéressant surtout les vaisseaux de moyen et de petit calibre <ul style="list-style-type: none">• Périartérite noueuse (PAN)• Syndrome de Churg et Strauss• Granulomatose de Wegener Intéressant surtout les petits vaisseaux <ul style="list-style-type: none">• Polyangéite microscopique (périartérite noueuse microscopique)• Purpura rhumatoïde• Vascularites leucocytoclasiques cutanées Autres vascularites primitives <ul style="list-style-type: none">• Thromboangéite oblitérante (Maladie de Buerger)• Syndrome de Cogan• Syndrome de Kawasaki
Vascularites secondaires
<ul style="list-style-type: none">• Angéites infectieuses• Vascularites des connectivites• Angéites médicamenteuses• Cryoglobulinémie mixte essentielle ou liée au VHC• Vascularite des affections malignes• Déficits en complément• Vascularites du transplant
Affections simulant une vascularite
<ul style="list-style-type: none">• Coarctation et autres malformations aortiques• Syndrome des antiphospholipides• Embolies de cholestérol• Ergotisme• Neurofibromatose• Embolies du myxome de l’oreillette• Maladie d’Ehlers-Danlos• Calcification artérielle idiopathique

VHC : virus de l’hépatite C.

où les lésions sont moins spécifiques. L’apport de l’angiographie est également un élément important du diagnostic permettant de confirmer l’atteinte vasculaire dans environ un cas sur cinq. En l’absence de preuve histologique et/ou angiographique, la clinique garde un rôle déterminant. Cliniquement, des observations d’embolies de cholestérol peuvent simuler une PAN et des patients atteints de septicémie, d’endocardite bactérienne, de cancer et de myxome de l’oreillette gauche peuvent présenter un tableau clinique proche de la PAN.

Les **conditions du diagnostic de la MPA** sont assez proches de celles de la PAN, mais il faut insister sur la grande fréquence de l’insuffisance rénale, la maladie pouvant se présenter comme une affection en apparence limitée aux reins. Lorsqu’il existe un syndrome pneumorénal, on peut discuter l’existence d’un syndrome de Goodpasture, d’autres vascularites (granulomatose de Wegener) ou d’une connectivite (lupus systémique). Les recherches d’ANCA, d’anticorps antinucléaires et antimembrane basale ont une bonne valeur d’orientation.

Le **diagnostic du SCS** est avant tout clinique. Le tableau clinique est relativement stéréotypé. L’association d’un asthme fébrile, avec ou sans

infiltrats pulmonaires à la radiographie, à une altération importante de l’état général et une hyperéosinophilie supérieure à 1 000/mm³ doit faire évoquer le diagnostic de SCS. L’examen clinique cherche à mettre en évidence les signes systémiques de la maladie (arthrites, myalgies, purpura, douleurs abdominales) dont la présence permet en général de porter le diagnostic. Il est cependant toujours préférable d’obtenir une confirmation histologique de la vascularite. Les trois éléments histologiques (nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux de petit calibre, infiltrats tissulaires à éosinophiles et granulomes extravasculaires), caractéristiques de l’affection, ne coexistent que rarement sur le même site biopsique. Dans notre expérience, une preuve histologique de la vascularite a pu être obtenue chez 91,6 % des patients. Les trois sites de biopsie les plus rentables pour le diagnostic histologique de vascularite sont la peau, le nerf et le muscle. L’apport diagnostique de l’angiographie est moindre qu’au cours de la PAN. En l’absence de preuve histologique et/ou angiographique, la clinique garde un rôle déterminant. Bien que les ANCA soient relativement spécifiques des vascularites systémiques, leur valeur diagnostique reste à confirmer et n’apparaît réelle que dans un contexte clinique évocateur du diagnostic de vascularite. L’association d’un asthme, d’une hyperéosinophilie, d’une multinévrite et d’un taux significatif d’ANCA paraît suffisante pour porter le diagnostic de SCS, et la recherche d’une lésion histologique de vascularite ne doit pas faire retarder la mise en route de la thérapeutique. Les principaux problèmes diagnostiques concernent les autres vascularites systémiques, principalement la PAN et la granulomatose de Wegener, et les pneumopathies à éosinophiles. Le terme de pneumopathies à éosinophiles désigne un groupe hétérogène d’affections pulmonaires qui ont en commun l’existence d’une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire. Leur diagnostic repose en règle générale sur l’existence d’une hyperéosinophilie sanguine, d’infiltrats pulmonaires radiologiques, d’une augmentation du pourcentage de polynucléaires éosinophiles dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire, et plus rarement sur les résultats d’une biopsie pulmonaire chirurgicale. Deux des affections ont certaines similitudes avec le SCS : la pneumonie chronique à éosinophiles et le syndrome hyperéosinophilique.

● **Traitement de la PAN, de la MPA et du SCS** [1, 2, 5, 9]

Les vascularites nécrosantes du groupe de la PAN sont des affections dont l’évolution spontanée était presque constamment fatale. En 1950, la survie à 5 ans des patients atteints de PAN, dont la MPA et le SCS n’avaient pas encore été individualisés, était de 10 %. Le pronostic des vascularites nécrosantes a été transformé par l’introduction, dans un premier temps, des corticoïdes, puis des immunosuppresseurs et notamment le cyclophosphamide. Dans l’immense majorité des cas et étant donné leur gravité initiale, le traitement est habituellement entrepris au cours d’une hospitalisation. Si on prend en compte que le pronostic de la PAN, de la MPA et du SCS dépend de l’extension anatomique de la maladie et de la nature des organes atteints, le schéma thérapeutique, pour être le mieux adapté à chaque cas particulier, doit se fonder sur une évaluation clinique et biologique standardisée et des facteurs pronostiques bien établis. À partir de l’étude

prospective [1] de 342 patients atteints de PAN, MPA et de SCS, **cinq critères cliniques et biologiques ayant une valeur pronostique et associés à un risque significativement plus élevé de mortalité ont pu être reconnus. Il s’agit d’une protéinurie supérieure à 1 g/24 h, d’une créatininémie supérieure à 140 µM/L, d’une atteinte myocardique, digestive ou du système nerveux central.** Ces cinq facteurs ont permis d’établir un score pronostique (*five factors score* [FFS]) corrélé avec la mortalité. Chaque facteur compte pour un point. Pour des FFS à 0, 1 et 2, la mortalité à 5 ans est respectivement de 12 %, 26 % et 46 %. Dans notre expérience, le FFS peut être utilisé pour déterminer la stratégie thérapeutique. Il est probable que les patients ayant un FFS égal à 0, ne nécessitent qu’un traitement par corticoïdes, les immunosuppresseurs n’étant introduits qu’en seconde intention en cas d’échec du traitement initial ou en cas de rechute. Quand le FFS ≥ 1, un traitement immunosuppresseur (essentiellement le cyclophosphamide [Endoxan®]) est indiqué en première intention. Étant donné la fréquence de l’atteinte rénale, la plupart des patients atteints de MPA nécessitent un traitement associant les corticoïdes et le cyclophosphamide.

En dehors du cas particulier des PAN liées au VHB, la **corticothérapie** reste la base de tout traitement. Le médicament de choix est la prednisone (Cortancyl®). La posologie est élevée en traitement d’attaque, de l’ordre de 1 mg/kg/j, et peut être précédée par trois bolus intraveineux de méthylprednisolone (Solu-Médrol®), à la dose de 15 mg/kg/j, 3 jours consécutifs, qui ont souvent un effet spectaculaire sur les signes généraux. La durée du traitement d’attaque est fonction de la réponse clinique, mais 4 à 6 semaines de traitement à pleines doses sont habituellement nécessaires. La diminution doit être très prudente et progressive dans le but d’amener la dose de corticoïde à 10 mg/j au sixième mois de traitement. Cette décroissance de la posologie doit être interrompue en cas de nouvelle poussée de la maladie. En général, la corticothérapie peut être interrompue après 1 an de traitement, sauf dans 75 % des cas de SCS où une corticothérapie aux alentours de 10 mg/j de prednisone est nécessaire pour contrôler l’asthme résiduel.

Lorsqu’il est indiqué, le **traitement immunosuppresseur de choix** est le **cyclophosphamide** (Endoxan®). Les effets secondaires sont, à court terme, des troubles digestifs, une myélotoxicité, une alopecie transitoire, les cystites hémorragiques, et à plus long terme, une azoospermie et une aménorrhée. Le risque oncogène est certain, avec une augmentation de fréquence des cancers de la vessie, des myélodysplasies et des lymphomes. Deux modes d’administration du cyclophosphamide sont possibles, avec une efficacité équivalente : per os à la dose de 2 mg/kg/j en continu, ou en bolus mensuel de 600 à 750 mg/m². Cette deuxième voie d’administration du cyclophosphamide a été développée afin de limiter l’iatrogénicité médicamenteuse qui est devenue un des problèmes majeurs du traitement des vascularites systémiques. L’association de mesna (Uromitexan®) permet de limiter la toxicité vésicale des métabolites toxiques du cyclophosphamide. Les doses cumulatives de cyclophosphamide plus faibles chez les patients traités par bolus intraveineux mensuels permettent de penser que le risque oncogène est diminué dans

ce cas. Dans certaines observations, un traitement par cyclophosphamide oral a permis de contrôler l'évolution de la vascularite après l'échec de son administration par bolus intraveineux. La durée du traitement par cyclophosphamide est habituellement de 1 an. L'évaluation de traitement raccourci (6 mois) est en cours. L'azathioprine (Imurel®) est utilisée par certains auteurs en relais du cyclophosphamide vers le sixième mois de traitement pour en limiter la toxicité^[9].

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'indication aux échanges plasmatiques dans le traitement de première ligne des vascularites systémiques du groupe de la PAN^[5].

Le traitement de la PAN liée au VHB représente une situation particulière^[2]. L'existence d'une infection virale active impliquée dans la physiopathologie de la vascularite est un élément à prendre en compte dans les indications thérapeutiques. Les risques thérapeutiques d'un traitement immunosuppresseur sont, dans cette situation particulière, liés à la pérennisation de l'infection qui expose le patient aux complications de l'infection virale chronique et aux rechutes, puisque persiste un des facteurs étiologiques de la vascularite. La stratégie thérapeutique dans les vascularites associées aux infections virales doit être, dans la mesure du possible, la plus adaptée à la physiopathologie et comportait un traitement antiviral associé au traitement symptomatique et/ou immunomodulateur de la vascularite. À l'heure actuelle, le traitement de la PAN liée au VHB repose sur l'association d'un traitement antiviral par interféron-alpha aux échanges plasmatiques avec un succès tout à fait comparable au traitement conventionnel des PAN non liées au VHB, et une durée de traitement plus brève, d'environ 6 mois^[2]. L'évaluation de la lamivudine (3 TC), en remplacement de l'interféron, est actuellement en cours.

Même s'il ne participe pas directement au choix thérapeutique initial, **le médecin généraliste est un interlocuteur important pour la bonne conduite du traitement**. Son intervention se situe à plusieurs niveaux :

- œuvrer pour une bonne observance des prises médicamenteuses et des conseils hygiénodietétiques qui garantissent le succès thérapeutique ;
- s'assurer que les traitements adjuvants qui doivent être administrés simultanément aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs ont été prescrits (par exemple : prévention de l'ostéoporose cortisonique par l'administration de calcium et de vitamine D₃, lutte contre la douleur chez des patients atteints de multinévrite, apport d'une alimentation hypercalorique riche en protéides chez les malades dénutris, traitement optimal de l'HTA) ;
- dépister les complications du traitement et évaluer les séquelles.

Les complications liées aux traitements représentent à l'heure actuelle un des principaux écueils dans la prise en charge des vascularites systémiques. Une grande part du bénéfice thérapeutique apporté par l'adjonction du cyclophosphamide est obérée par la survenue des complications, essentiellement infectieuses, habituellement à la phase initiale du traitement, quand l'immunosuppression est maximale.

● Surveillance de l'évolution

Dans leur plus grand nombre, les patients traités pour une vascularite systémique du groupe de la PAN répondent bien aux traitements d'attaque (corticoïdes seuls ou en association avec le cyclophosphamide) qui permettent d'obtenir une rémission pour la majorité d'entre eux. La survie globale à 5 ans se situe actuellement autour de 80 à 85 %. Environ 20 % des décès observés sont directement liés à l'évolutivité de la vascularite. Ils surviennent en règle générale précocement, dans les 3 premiers mois du traitement. Ils sont le fait, soit de formes fulminantes de vascularite, soit de complications évolutives survenant malgré le traitement et particulièrement de perforations intestinales qui sont la première cause de mortalité spécifique^[5].

À plus long terme, l'évolution des vascularites est marquée par trois faits principaux : les rechutes dont la fréquence est variable en fonction de la nature de

la vascularite, les complications à long terme du traitement et notamment de la corticothérapie prolongée, les séquelles.

Les taux de rechutes observés au cours de la PAN liée au VHB, de la PAN non liée au VHB, du SCS, de la MPA, sont respectivement de 7 %, 20 %, 25 % et 35 %. Les rechutes sont plus fréquentes au cours des vascularites associées aux ANCA. Elles sont habituellement de présentation clinique moins sévère que la poussée initiale, mais des rechutes graves, voire fatales, sont possibles. Lorsqu'elles surviennent précocement, la réapparition de signes généraux et notamment de fièvre, alors que le traitement immunosuppresseur est encore important, doit faire rechercher une complication infectieuse qu'il faut impérativement écarter avant de majorer l'immunosuppression.

Les complications à long terme du traitement sont souvent sous-estimées, les patients étant perdus de vue des centres hospitaliers qui ont initialisé le traitement. Les plus handicapantes pour le patient sont surtout celles de la corticothérapie prolongée : cataracte, ostéoporose cortisonique, prise de poids, fragilisation de la peau.

Les séquelles sont également fréquentes : troubles de la marche et dysesthésies liés aux séquelles de la multinévrite, HTA, insuffisance rénale.

CONCLUSION

Les vascularites systémiques sont des affections redoutables dont le pronostic a été considérablement amélioré par un diagnostic plus précoce favorisé par une meilleure connaissance de leur physiopathologie et de leur présentation clinique, l'amélioration des traitements, la prévention des complications thérapeutiques et des séquelles. L'intervention du médecin généraliste a sa place à chaque étape de la prise en charge des patients atteints de vascularites : précocité du diagnostic qui est un élément important du pronostic, conduite et surveillance du traitement, diagnostic des complications thérapeutiques, des rechutes et des séquelles.

François Lhote : Praticien hospitalier,

service de médecine interne, hôpital Delafontaine, 2, rue du Docteur Pierre-Delafontaine, 93200 Saint-Denis, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : F Lhote. Vascularite, périartérite noueuse, syndrome de Churg et Strauss. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0320, 1999, 6 p

R É F É R E N C E S

[1] Guillevin L, Lhote F, Casassus P, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996 ; 75 : 17-28

[2] Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Sauvet F, Jarrousse B, Lortholary O et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine* 1995 ; 74 : 238-253

[3] Jennette C, Falk R, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 187-192

[4] Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984 ; 63 : 65-81

[5] Lhote F, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. Clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1995 ; 21 : 911-947

[6] Lie JT. Nomenclature and classification of vasculitis: plus ça change, plus c'est la même chose. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 181-186

[7] Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, Mc Shane DJ et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1088-1093

[8] Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis angiitis). *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1094-1100

[9] Savage CO, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997 ; 349 : 553-558

[10] Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM et al. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985 ; 56 : 467-483