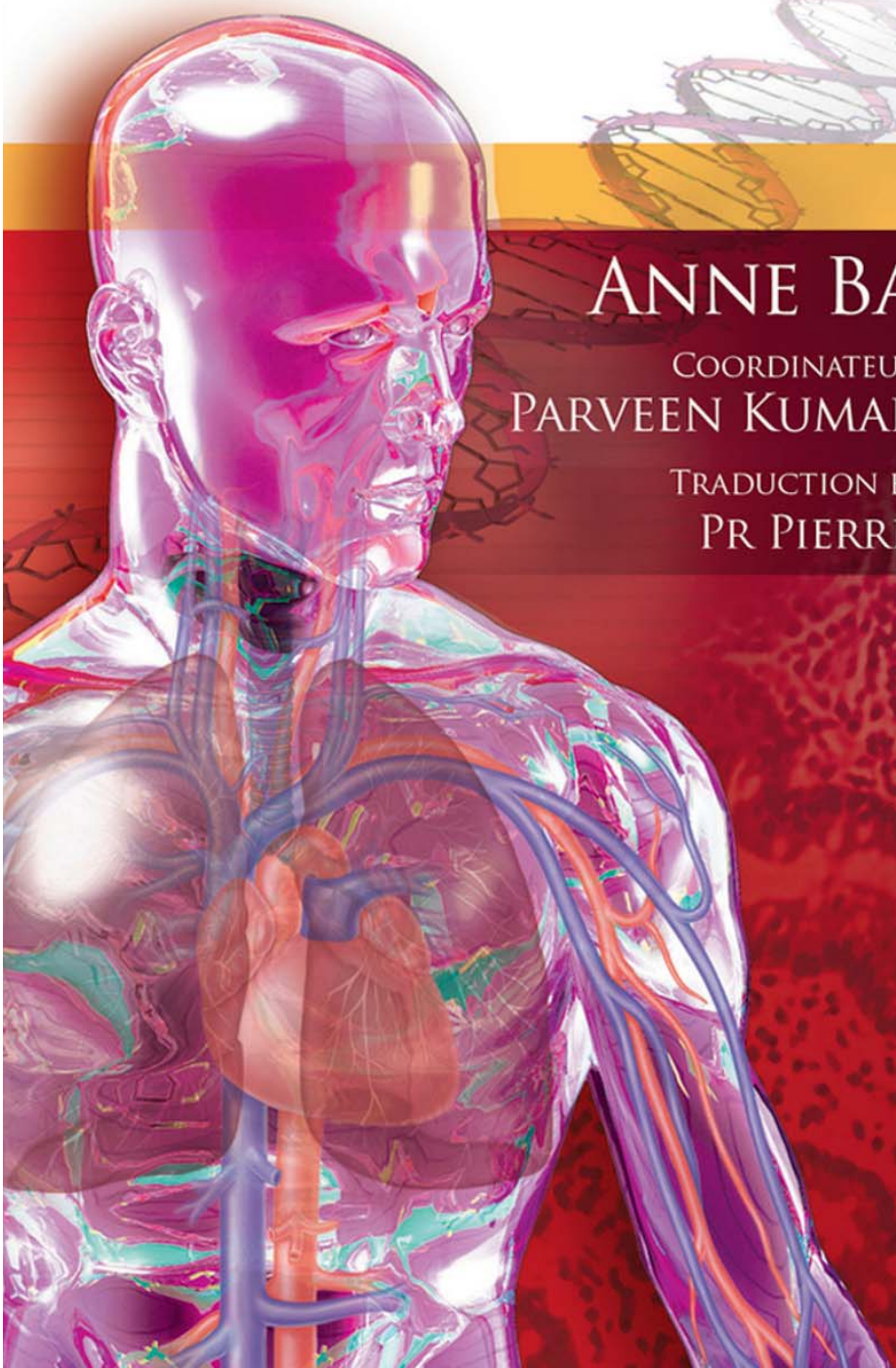
KUMAR & CLARK

L'ESSENTIEL POUR LA MÉDECINE CLINIQUE



ANNE BALLINGER MD FRCP

COORDINATEURS DE COLLECTION
PARVEEN KUMAR, MICHAEL CLARK

TRADUCTION ET ADAPTATION PAR
PR PIERRE L. MASSON

ELSEVIER MASSON

Kumar & Clark

L'Essentiel

pour la

médecine clinique

Coordinateurs de la collection anglaise « ESSENTIALS »

Professor Parveen Kumar

Professor of Clinical Medicine and Education
Barts and The London School of Medicine and Dentistry
Queen Mary University of London, and
Honorary Consultant Physician and Gastroenterologist
Barts and the London NHS Trust and Homerton University Hospital
NHS Foundation Trust, Londres, Royaume Uni

Dr Michael Clark

Honorary Senior Lecturer, Barts and
The London School of Medicine and Dentistry
Queen Mary University of London,
Londres, Royaume Uni

Kumar & Clark

L'Essentiel

pour la

médecine clinique

Anne Ballinger, MD FRCP

Consultant Gastroenterologist and General Physician
Queen Elizabeth The Queen Mother Hospital
East Kent Hospitals University NHS Foundation Trust
Kent, Royaume-Uni

Traduction et adaptation par

Pr Pierre L. Masson

ELSEVIER
MASSON

Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.
Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.
Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122–4, L. 122–5 et L. 335–2 du Code de la propriété intellectuelle).

L'éditeur ne pourra être tenu pour responsable de tout incident ou accident, tant aux personnes qu'aux biens, qui pourrait résulter soit de sa négligence, soit de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées décrits dans la publication. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie.

L'édition originale a été publiée sous le titre *Essentials of Kumar and Clark's Clinical Medicine*, ISBN 978-0-7020-3523-4
© 2011 Elsevier Ltd/B.V. All rights reserved.
First edition 1995, Second edition 2000, Third edition 2003, Fourth edition 2007, Fifth edition 2011

L'édition française, *Kumar & Clark. L'Essentiel pour la médecine clinique*, est une traduction adaptée.
© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés pour la traduction française.
ISBN : 978-2-294-72136-6

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

Table des matières

Urgences médicales 2e de couverture

Avant-propos de l'édition française VII

Préface d'Anne Ballinger IX

Préface de Parveen Kumar et Michael Clark XI

Abréviations XIII

CHAPITRE 1

Éthique et communication 1

Consentement légalement valide (1), Communication (3).

CHAPITRE 2

Maladies infectieuses 9

Infections virales communes (12), Infections bactériennes (15), Gastro-entérite et intoxication alimentaire[MDO] (22), Infestations helminthiques (28), Infections sexuellement transmissibles (28), Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et sida (32), Médicaments (40).

CHAPITRE 3

Gastro-entérologie et nutrition 47

Symptômes de maladie gastro-intestinale (47), Examens en cas de maladie gastro-intestinale (48), Bouche (51), Œsophage (52), Estomac et duodénum (57), Saignements gastro-intestinaux (62), Intestin grêle (66), Maladies de l'intestin grêle diverses (69), Maladies inflammatoires de l'intestin (71), Côlon et rectum (76), Diarrhée (81), Troubles fonctionnels intestinaux (82), Abdomen aigu (84), Péritoine (87), Nutrition (87), Soutien nutritionnel (88), Troubles du poids corporel (90), Médicaments (90).

CHAPITRE 4

Foie, voies biliaires et maladie du pancréas 99

Biochimie hépatique et tests de la fonction hépatique (99), Autres examens en cas de maladie hépatique ou biliaire (101), Symptômes et signes d'une maladie du foie (102), Jaunisse (103), Hépatite (106), Stéatose hépatique non alcoolique (SHNA) (114), Cirrhose (115), Complications et effets de la cirrhose (116), Transplantation hépatique (121), Types de maladies chroniques du foie et cirrhose (122), Cholangite sclérosante primitive (126), Syndrome de Budd-Chiari (126), Abcès hépatique (127), Hépatopathie durant la grossesse (128), Tumeurs du foie (128), Lithiase biliaire (129), Pancréas (132), Carcinome du pancréas (135), Tumeurs neuroendocrines du pancréas (137).

CHAPITRE 5

Maladies hématologiques 139

Anémie (139), Anémie hémolytique (147), Anémies hémolytiques héréditaires (148), Anémie hémolytique acquise (153), Syndromes myéloprolifératifs (155), Rate (158), Transfusion sanguine (159), Leucocytes (162), Hémostase et thrombose (163), Thrombose (169), Médicaments (171).

CHAPITRE 6

Maladies malignes 179

Diagnostic de malignité (179), Thérapie myéloablative et greffe de cellules souches hématopoïétiques (182), Lymphomes (186), Paraprotéinémies (189), Médecine palliative et contrôle des symptômes (190).

CHAPITRE 7

Rhumatologie 193

Articulation normale (193), Symptômes musculosquelettiques (193), Examens courants en cas de maladie musculosquelettique (195), Troubles musculosquelettiques régionaux courants (196), Mal de dos (197), Arthrose (200), Arthrite inflammatoire (202), Spondylarthropathies séronégatives (206), Arthropathies microcristallines (209), Infection des articulations et des os (211), Maladies rhumatismales auto-immunes (212), Vasculites inflammatoires systémiques (218), Maladies des os (220), Médicaments (225).

CHAPITRE 8

Eau, électrolytes, équilibre acidobasique 231

Besoins en eau et en électrolytes (231), Compartiments des fluides corporels (231), Régulation de l'homéostasie des fluides corporels (235), Osmolalité plasmatique et troubles de la régulation du sodium (237), Troubles de la régulation du potassium (241), Troubles de la régulation du magnésium (244), Troubles de l'équilibre acidobasique (245), Médicaments (248).

CHAPITRE 9
Maladies des reins et du tractus urinaire 251
Manifestations des maladies rénales et urinaires (252), Examens en cas de maladie rénale (253), Maladies glomérulaires (258), Syndrome néphrotique (259), Infection des voies urinaires (263), Néphrite tubulo-interstitielle (265), Rein et hypertension (266), Lithiase rénale et néphrocalcinose (267), Obstruction des voies urinaires (270), Insuffisance rénale aiguë/lésion rénale aiguë (272), Néphropathie chronique (276), Thérapie de remplacement rénal (279), Maladie rénale kystique (281), Tumeurs du rein et des voies urogénitales (282), Maladies de la prostate (284), Tumeur testiculaire (285), Incontinence urinaire (285).

CHAPITRE 10
Maladies cardiovasculaires 287
Symptômes fréquents de maladie cardiaque (287), Examens en cas de maladie cardiaque (288), Arythmies cardiaques (296), Insuffisance cardiaque (305), Maladie cardiaque ischémique (312), Rhumatisme articulaire aigu (323), Valvulopathie cardiaque (323), Cœur pulmonaire (331), Maladie myocardique (334), Cardiomyopathie (335), Maladie péricardique (336), Hypertension systémique (338), Maladie artérielle et veineuse (341), Cardioversion électrique (344), Médicaments antiarythmiques (344), Médicaments pour l'insuffisance cardiaque (347), Médicaments affectant le système rénine–angiotensine (349), Nitrates, inhibiteurs calciques et activateurs des canaux potassiques (350).

CHAPITRE 11
Maladies respiratoires 355
Structure de base du système respiratoire (355), Fonction du système respiratoire (355), Symptômes de maladie respiratoire (356), Examens en cas de maladie respiratoire (356), Tabagisme (360), Maladies des voies respiratoires supérieures (361), Maladies des voies respiratoires inférieures (363), Asthme (370), Pneumonie (375), Tuberculose[MDO] (381), Pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) (384), Maladies pulmonaires professionnelles (389), Cancer du poumon (390), Maladies ou lésions de la paroi thoracique et de la plèvre (393), Dysfonctionnements diaphragmatiques (396), Médicaments (397).

CHAPITRE 12
Soins intensifs 403
Perturbations aiguës de la fonction hémodynamique (choc) (404), Insuffisance respiratoire (410), Lésion pulmonaire aiguë et syndrome de détresse respiratoire aiguë (413).

CHAPITRE 13
Médicaments, intoxications et alcoolisme 415
Prescription de médicaments (415), Intoxications médicamenteuses (417), Effets secondaires propres à certains médicaments (419), Toxicomanies (423), Consommation d'alcool (425).

CHAPITRE 14
Maladies endocriniennes 429
Symptômes communs aux maladies endocriniennes (429), Syndromes d'hypersécrétion pituitaire (434), Axe thyroïdien (437), Reproduction masculine (445), Reproduction féminine (447), Axe des glucocorticoïdes (450), Axe de la soif (456), Troubles du métabolisme du calcium (458), Troubles de la concentration de phosphate (461), Endocrinologie du contrôle de la pression artérielle (462), Troubles de la régulation de la température (465), Médicaments (467).

CHAPITRE 15
Diabète et autres troubles du métabolisme 471
Diabète (471), Urgences métaboliques diabétiques (478), Complications du diabète (481), Situations spéciales (485), Hypoglycémie chez le non-diabétique (486), Troubles du métabolisme des lipides (487), Porphyries (491), Amyloïdose (492), Médicaments (492).

CHAPITRE 16
Maladies des organes des sens 497
Oreille (497), Nez et cavité nasale (499), Gorge (500), Yeux (501).

CHAPITRE 17
Neurologie 507
Symptômes neurologiques fréquents (507), Coordination des mouvements (513), Nerfs crâniens (513), Examens habituels en cas de maladie neurologique (521), Perte de conscience et coma (523), Accident vasculaire cérébral et maladie cérébrovasculaire (526), Épilepsie et perte de conscience (533), Mouvements anormaux (536), Infection du système nerveux et inflammation (541), Tumeurs cérébrales (545), Hydrocéphalie (546), Céphalées, migraines et douleur faciale (547), Maladies de la moelle épinière (549), Maladies neuronales dégénératives (552), Maladies des nerfs périphériques (555), Maladies musculaires (558), Myotonies (560), Délire (561), Médicaments (561).

CHAPITRE 18
Dermatologie 567
Infections de la peau et des tissus mous (567), Affections cutanées courantes (569), Signes cutanés de maladie systémique (573), Autres maladies affectant la peau (575), Maladie bulleuses (575), Tumeurs malignes de la peau (576).

Glossaire 579
Index 587
Valeurs normales 3e de couverture

Avant-propos de l'édition française

La réputation du *Traité de médecine clinique* de Kumar et Clark (*Kumar and Clark's Clinical Medicine*) n'est plus à faire. Il est la référence pour les étudiants en médecine et les praticiens du monde anglophone. Cependant, ce volume de 1360 pages est quelque peu encombrant, d'ou l'idée d'en extraire certains éléments et de créer une collection d'abrégés plus faciles à manier et dont le but est de fournir une vision plus synthétique que celle d'ouvrages à ambition exhaustive.

Le présent ouvrage, *L'Essentiel de la médecine clinique,* fait partie de cette collection et permet d'accéder rapidement aux informations essentielles pour la pratique clinique. Anne Ballinger a extrait du traité original les parties concernant les affections les plus courantes et celles qui pourraient être fatales sans une intervention rapide. Le caractère succinct a été obtenu non seulement par la concision du texte, mais aussi par le recours à de nombreux tableaux et à des schémas très clairs. La plupart des encadrés sont particulièrement utiles en mettant en exergue les mesures à prendre en cas d'urgence. Le praticien appréciera également des sections particulières qui terminent les grands chapitres ; il s'agit des recommandations quant à l'usage des médicaments. Les directives sont claires, précises et détaillées sans excès et mentionnent, bien sûr, les effets indésirables possibles.

L'ouvrage sera très utile aux étudiants pour leur apprentissage quotidien et leur préparation aux examens, mais les candidats spécialistes, déjà chargés de responsabilités cliniques, trouveront souvent dans cet ouvrage, l'aide nécessaire à leur activité quotidienne. Ce manuel, très pragmatique, devrait servir également aux généralistes lorsqu'ils sont confrontés à une situation délicate. Quant au personnel paramédical, qui participe de plus en plus aux décisions prises au sein des centres multidisciplinaires, il devrait apprécier dans cet ouvrage la possibilité d'approfondir ses connaissances médicales cliniques.

Pr Pierre Masson

This page intentionally left blank

Préface d'Anne Ballinger, directrice de l'édition originale

Il s'agit de la cinquième édition d'*Essentials of Clinical Medicine*; comme précédemment, nous nous efforçons de produire un ouvrage médical succinct fondé sur l'anatomie, la physiologie et la physiopathologie comme éléments essentiels à la compréhension des caractéristiques cliniques et au traitement de chaque processus pathologique. Le livre est fondé sur le manuel original et classique, *Kumar and Clark's Clinical Medicine*, dont nous avons extrait les principes fondamentaux. Grâce à son format condensé, il est possible de l'utiliser comme une source de références pratique et facile à consulter sur son lieu de travail.

La cinquième et présente édition a été largement révisée et actualisée, en fonction des nombreux changements survenus en médecine clinique et décrits dans le traité original. Depuis la publication de la quatrième édition, des progrès marquants, repris dans le présent ouvrage, ont modifié la prise en charge des patients. La médecine des accidents vasculaires cérébraux (AVC) est devenue une spécialité à part entière, avec la thrombolyse comme traitement de routine des formes ischémiques et le triage d'urgence ainsi qu'avec l'évaluation des attaques ischémiques transitoires. Les agents biologiques sont utilisés plus tôt et avec des indications élargies tant en rhumatologie qu'en gastro-entérologie. Parmi les progrès de l'imagerie, on peut citer la TEP, utilisée actuellement en routine pour la stadification des cancers; l'évaluation des maladies cardiovasculaires par IRM et TDM; la colonographie par TDM, qui concurrence et complète la coloscopie conventionnelle. Ce ne sont là que quelques exemples choisis parmi les progrès de la médecine clinique décrits dans cette édition.

« Maladies malignes » est un nouveau chapitre qui fait le point sur les traitements spécifiques et symptomatiques d'un cancer, sur les urgences oncologiques et la prise en charge du patient mourant.

La cinquième édition d'*Essentials of Clinical Medicine* a connu de nombreux changements par rapport aux éditions précédentes. Cependant, une caractéristique constante a été le soutien et l'aide de Mike Clark et Parveen Kumar, les éditeurs de *Clinical Medicine* et de cette collection d'abrégés.

This page intentionally left blank

Préface de Parveen Kumar et Michael Clark, coordinateurs de la collection originale

Dans le cadre de leur formation, les étudiants en médecine et les médecins en voie de spécialisation sont amenés à se déplacer dans différents hôpitaux et centres de santé communautaire. La plupart des manuels classiques sont trop lourds à transporter, alors que les informations qu'ils contiennent sont souvent vitales pour la compréhension fondamentale des processus pathologiques.

La collection *Essentials* est conçue pour fournir aux étudiants et jeunes médecins des ouvrages d'accès et de manipulation faciles. Ces abrégés sont particulièrement utiles pour la pratique clinique, que ce soit à l'hôpital, dans les cabinets privés ou au domicile du patient, mais aussi pour la préparation des examens.

Le succès des éditions anglaises précédentes d'*Essentials of Clinical Medicine* est démontré par le fait que non seulement les étudiants et les médecins ont acquis cet ouvrage, mais aussi bon nombre de professionnels de la santé, infirmières, pharmaciens, physiothérapeutes et ergothérapeutes, pour n'en citer que quelques-uns.

Tous les livres de la collection ont les mêmes caractéristiques utiles :

- texte succinct ;
- dessins au trait simple ;
- encadrés consacrés surtout aux urgences ;
- tableaux qui résument les causes et les caractéristiques cliniques de la maladie ;
- glossaire.

Chaque ouvrage contient les matières de base pour une révision rapide, une consultation facile et une gestion pratique. Leur format moderne rend aisé l'accès aux informations, ce qui les rend indispensables comme auxiliaires permanents.

This page intentionally left blank

Abréviations

AT ou α1-AT	α1-antitrypsine
ABC	mesures préventives du paludisme : conscience du risque (*awareness*), éviter les piqûres (*bite*), chimioprophylaxie
ABVD	chimiothérapie à base d'antracycline, de bléomycine, de vinblastine et de dacarbazine
ACD	acidocétose diabétique
ACG	artérite à cellules géantes
AChR	récepteur de l'acétylcholine
ACPN	anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
ACT	*artemisinin-based combination therapy*
ACTH	adrénocorticotrophine
ADH	hormone antidiurétique
ADN	acide désoxyribonucléique
ADNdb	acide désoxyribonucléique double brin
ADP	adénosine diphosphate
AFP	a-fœtoprotéine
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Ag	antigène
Ag HBc	antigène « c » du virus de l'hépatite B
Ag HBe	antigène « e » du virus de l'hépatite B
Ag HBs	antigène de surface du virus de l'hépatite B
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AIP	articulations interphalangiennes
AIPD	articulations interphalangiennes distales
AIT	accident ischémique transitoire
ALT	alanine aminotransférase
AMA	*antimitochondrial antibodies*
AMTS	*abbreviated mental test score*
ANCA	*antineutrophil cytoplasmic antibodies*
ANP	*atrial natriuretic peptide*
AP	incidence radiographique antéropostérieure
APACHE	*acute physiology and chronic health évaluation*
ARA	antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ARLT	antagoniste des récepteurs des leucotriènes
ARMM	antirhumatismaux modificateurs de la maladie
ARN	acide ribonucléique
AS	artésunate
5-ASA	*5-aminosalicylic acid*
AST	aspartate aminotransférase
AT	angiotensine
AT	antithrombine
ATC	antidépresseurs tricycliques
ATRA	acide-tout-trans-rétinoïque ou trétinoïne
AV	atrioventriculaire
AVC	accident vasculaire cérébral
AVPU	(score de gravité d'un coma) : alerte, réponse à la voix, réaction à la douleur (*pain*), pas de réponse (*unresponsive)*
BALA	b2–agoniste inhalé à longue durée d'action
BBD	bloc de branche droit
BBG	bloc de branche gauche
β-HCG	β-gonadotrophine chorionique humaine
BiPAP	*bilevel positive airway pressure*
BNP	brain natriuretic peptide
BODE	*body mass index, airflow obstruction, functional dyspnoea, exercice capacity*
CBC	carcinome basocellulaire
CBP	cirrhose biliaire primitive
CCMH	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CCR	cancer colorectal
CEA	antigène carcino-embryonnaire
CFTR	*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*
CGMH	concentration globulaire moyenne de l'hémoglobine
CGRP	*calcitonin-gene-related peptide*
CHC	carcinome hépatocellulaire
CHOP + R	chimio- et immunothérapie à base de cyclophosphamide, hydroxydaunorubicine, Oncovin®, prednisolone + rituximab
CIVD	coagulation intravasculaire disséminée
CK	créatine kinase
CK-MB	*creatine kinase-myocardial bound*
CLP	comprimé à libération prolongée
CMD	cardiomyopathie dilatée
CMH	cardiomyopathie hypertrophique
CMV	cytomégalovirus
COHb	carboxyhémoglobine
COX	cyclo-oxygénase
CPIAB	contrepulsion par ballon intra-aortique
CPRE	cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique

CPRM	cholangiopancréatographie par résonance magnétique
CPT	capacité pulmonaire totale
Cr	créatinine
CRH	corticolibérine
CrS	créatinine sérique
CREST	calcinose, phénomène de Raynaud, atteinte œsophagienne, sclérodactylie, télangiectasie
CRP	protéine C réactive
CSC	carcinome spinocellulaire
CSP	cholangite sclérosante primitive
CTA	combinaison thérapeutique à base d'artémisinine
CTLF	capacité totale de liaison du fer
CTU	cholangiopancréatographie transhépatique percutanée
CU	colite ulcéreuse
CURB-65	confusion, urée, fréquence respiratoire, pression artérielle, > 65 ans
CVC	cathéter veineux central
CVF	capacité vitale forcée
CYP2C19	cytochrome P450 2 C19
DAEC	*E. coli* diffusément adhérent
DAF	*decay-accelerating factor*
DAI	défibrillateur automatique implantable
d-ALA	acide-d-lévulinique
Ddass	Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
DEA	défibrillateur externe automatisé
DEM	dissociation électromécanique
DEP	débit expiratoire de pointe
DFG	débit de filtration glomérulaire
DFGe	débit de filtration glomérulaire estimé
DI	diabète insipide
DIC	diabète insipide central
DIN	diabète insipide néphrogénique
DM	dermatomyosite
DMO	densité minérale osseuse
DMP	dossier médical personnel
DMV	défaillance multiviscérale
DOM	dysfonction d'organes multiples
DPAR	déficit pupillaire afférent relatif
DPCA	dialyse péritonéale continue ambulatoire
DPTA	acide diéthylènetriaminepentaacétique
DRASS	Direction régionale des affaires sanitaires et sociales
DS	déviation standard
DSVD	dysfonction systolique ventriculaire droite
DSVG	dysfonction systolique ventriculaire gauche
DXA	*dual energy X-ray absorptiometry*
EAggEC	*E. coli* entéroagrégant
EB	épidermolyse bulleuse
EBS	endocardite bactérienne subaiguë
EBV	virus d'Epstein-Barr
ECA	enzyme de conversion de l'angiotensine
ECG	électrocardiogramme
ECOS	examen clinique objectif structuré
EEG	électroencéphalogramme
EGFR	récepteur du facteur de croissance épidermique
EHEC	*E. coli* entérohémorragique
EIA	*enzyme immunoassay*
EIEC	*E. coli* entéro-invasif
ELISA	*enzyme-linked immunosorbent assay*
EM	érythème migrant
EMD	équipe multidisciplinaire
EMG	électromyographie
EP	embolie pulmonaire
EP	équivalent de phénytoïne
EP	érythème polymorphe
EPEC	*E. coli* entéropathogène
ESB	encéphalopathie spongiforme bovine
ETEC	*E. coli* entérotoxinogène
ETO	échocardiogramme transoœsophagien
ETT	échocardiogramme transthoracique
EVP	état végétatif persistant
EW	encéphalopathie de Wernicke
FA	fibrillation auriculaire
FAST	*face, arm, speech, time* (faiblesse de l'élocution et/ou du bras, dysphasie)
FDG	fluorodésoxyglucose
FENa	excrétion fractionnelle de sodium
FHV	fièvre hémorragique virale
FID	fosse iliaque droite
FK	fibrose kystique
FPI	fibrose pulmonaire idiopathique
FOI	fièvre d'origine inconnue
FRAX	*fracture risk assessment*
FSH	folliculostimuline
FT	facteur tissulaire
FV	fibrillation ventriculaire
FV/TV	fibrillation ventriculaire/tachycardie ventriculaire
FvW	facteur de von Willebrand
GABA	acide γ-aminobutyrique
GCS	*Glasgow coma scale*
GEMM	granulocyte, érythrocyte, monocyte, mégacaryocyte
GEP	gastrostomie endoscopique percutanée
G-CSF	*granulocyte colony stimulating factor*
GH	somatotrophine
GHRH	somatolibérine
GI	gastro-intestinal
GIP	peptide insulinotropique glucose-dépendant
GLM	gélules à libération modifiée
GLP-1	peptide-1 de type glucagon
GMO	greffe de moelle osseuse

GnRH gonadolibérine
g-GT g-glutamyl transpeptidase
G6PD glucose-6-phosphate déshydrogénase
GR globules rouges
GRACE *global registry of acute coronary events*
GVH réaction du greffon contre l'hôte
Hb hémoglobine
HbA1C hémoglobine glycosylée ou glycée
HBP hypertrophie bénigne de la prostate
HBPM héparine de bas poids moléculaire
HCG gonadotrophine chorionique humaine
HDL lipoprotéines de haute densité
HFE protéine de l'hémochromatose humaine
HGPRT hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase
HH hémochromatose héréditaire
5-HIAA *5-hydroxyindoleacetic acid*
HLA human leukocyte antigen
HMG-CoA *hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A*
HSA hémorragie sous-arachnoïdienne
HSD hématome sous-dural
Ht hématocrite
5-HT 5-hydroxytryptamine
HTLV-1 *human T cell lymphotropic virus*
ICAM *intercellular adhesion molecule*
ICP intervention coronarienne percutanée
IDL *intermediate density lipoproteins*
IDR indice de distribution des globules rouges ou index d'anisocytose
IECA inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IFN interféron
IgA immunoglobuline A
IgE immunoglobuline E
IgG immunoglobuline G
IgM immunoglobuline M
IGF *insulin-like growth factor*
IL interleukine
IM infarctus du myocarde
IM voie intramusculaire
IMC indice de masse corporelle
INR *international normalized ratio*
IPDE inhibiteur da la phosphodiestérase
IPP inhibiteur de la pompe à protons
IPP articulations interphalangiennes proximales
IRC insuffisance rénale chronique
IRM imagerie par résonance magnétique
IRT insuffisance rénale terminale
IST infections sexuellement transmissibles
IV voie intraveineuse
IVU infection des voies urinaires
JAK Janus kinase
LAM leucémie aiguë myéloïde
LAL leucémie aiguë lymphoblastique
LAP leucémie aiguë promyélocytaire
LCP *Liverpool Care Pathway for the Dying Patient*
LCR liquide céphalorachidien
LDH lactate déshydrogénase
LDL *low density lipoproteins*
L-dopa lévodopa
LED lupus érythémateux disséminé
LEC lithotripsie par ondes de choc extracorporelles
LH hormone lutéinisante
LHRH gonadolibérine
LLC leucémie lymphoïde chronique
LMC leucémie myéloïde chronique
LNH lymphome non hodkinien
LP libération prolongée
LRA lésion rénale aiguë
LSD diéthylamide de l'acide lysergique
MAE médicaments antiépileptiques
MAI mycobacterium avium-intracellulare
MALT *mucosa-associated lymphoid tissue*
MBG membrane basale glomérulaire
MC maladie coronarienne
MC maladie de Crohn
MCP articulations métacarpophalangiennes
MBDB 2-méthylamino-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)butane
MCJ maladie de Creutzfeldt-Jakob
MDI *metered-dose inhaler*
MDMA 3,4-méthylène-dioxy-N-méthylamphétamine
MDO maladie à déclaration obligatoire
MDRD *modification of diet in renal disease*
MELD *model for end-stage liver disease*
MEWS *modified early warning score*
MIBG méta-[131I] iodobenzyl-guanidine
MII maladie inflammatoire intestinale
MIRL *membrane inhibitor of reactive lysis*
MMSE *mini mental state examination*
MNI mononucléose infectieuse
MNI motoneurones inférieurs
MNS motoneurones supérieurs
MPI maladie de Parkinson idiopathique
MPOC maladie pulmonaire obstructive chronique
MPTP méthyle-phényle-tétrahydropyridine
MRA maladies rhumatismales auto-immunes
MRC maladie rénale chronique
4-MTA 4-méthylthioamphétamine
NAC N-acétylcystéine
NAPQI N-acétyl-p-benzoquinone imine
NBT-PABA acide N-benzoyl-L-tyrosyl-p-amino-benzoïque
NEM néoplasie endocrinienne multiple
NET nécrolyse épidermique

NK *natural killer*
NPT nutrition parentérale totale
NS nœud sinusal
NS1 *non structural protein*
NSTEMI *non ST-elevation myocardial infarction*
NTA nécrose tubulaire aiguë
NTI néphrite tubulo-interstitielle
NTproBNP fragment N-terminal du précurseur du BNP
NYHA *New York Heart Association*
OGD œsophagogastroduodénoscopie
OMS Organisation mondiale de la santé
PA incidence radiographique postéroantérieure
PA pression artérielle
PAC pontage aortocoronarien
P_aCO_2 pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel
PADI-4 peptidyl arginine deiminase type IV
PAF polypose adénomateuse familiale
PAL phosphatase alcaline
PAM pression artérielle moyenne sur un cycle cardiaque
PAN périartérite noueuse
p-ANCA *peripheral antineutrophilic cytoplasmic antibody*
P_aO_2 pression partielle en oxygène dans le sang artériel
PAS pression artérielle systolique
PAS *periodic acid-Schiff stain*
PCC peptide cyclique citrulliné
PCR amplification en chaîne par polymérase
PCT porphyrie cutanée tardive
PDF produits de dégradation de la fibrine
PEP pression expiratoire positive
PFC plasma frais congelé
PGB porphobilinogène
Ph Philadelphie (chromosome de)
PIC pression intracrânienne
PID pneumopathies infiltrantes diffuses
PKD polykystose rénale type dominant
PL ponction lombaire
PM polymyosite
PML leucémie promyélocytaire
PMR polymyalgia rheumatica
PNA peptide natriurétique auriculaire
PO per os (voir orale)
PPAR-α *peroxysome proliferator-activated receptor-α*
PPC pression positive continue
PPS phosphoribosyl-pyrophosphate synthétase
PR polyarthrite rhumatoïde
PSA antigène prostatique spécifique
PTH parathormone
PTI purpura thrombopénique immun
PTPN22 *protein tyrosine phosphatase N22*
PTT purpura thrombotique thrombopénique
PVC pression veineuse centrale
PVJ pression veineuse jugulaire
RAC rapport albumine urinaire sur créatinine urinaire
RAR rapport aldostérone plasmatique/rénine
RARα récepteur α de l'acide rétinoïque
RAST *radioallergosorbent test*
RC rythme cardiaque
RCP résumé des caractéristiques du produit
RCR réanimation cardiorespiratoire
RGO reflux gastro-œsophagien
RIA dosage radio-immunologique
RIFLE classification d'une maladie rénale : *risk, injury, failure, loss, end-stage*
RIN rapport international normalisé
RMC résonance magnétique cardiovasculaire
RNP ribonucléoprotéine
ROR vaccin rougeole, oreillons, rubéole
r-PA *recombinant tissue plasminogen activator* ou rétéplase
RPC rapport protéine urinaire sur créatinine urinaire
RR rythme respiratoire
RT-PCR *reverse transcriptase polymerase chain reaction*
RVS résistance vasculaire systémique
S_aO_2 saturation artérielle en oxygène
SAR sténose de l'artère rénale
SARM *Staphylococcus aureus* resistant à la méticilline
SAS syndrome d'apnée du sommeil
SC voie sous-cutanée
SCA syndrome coronarien aigu
SCI syndrome du côlon irritable
SCORE *systematic coronary risk evaluation*
SCV système cardiovasculaire
$ScvO_2$ saturation veineuse centrale de l'oxyhémoglobine
SDRA syndrome de détresse respiratoire aiguë
SEP sclérose en plaques
SGB syndrome de Guillain-Barré
SHBG *sex hormone steroid binding globulin*
SHNA stéatose hépatique non alcoolique
SIADH sécrétion inappropriée d'ADH
SLPA syndrome de lésion pulmonaire aiguë
SMD syndrome myélodysplasique
SMLE syndrome myopathique myasthénique de Lambert-Eaton
SNC système nerveux central
SOD-1 superoxyde dismutase
SOPK syndrome des ovaires polykystiques
SP sulfadoxine–pyriméthamine

SRIS	syndrome de réponse inflammatoire systémique
SS	syndrome de Sjögren
STEMI	*ST elevation myocardial infarction*
SUNCT	*short-lasting unilatéral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing*
SVB	soutien vital de base
T_3	triiodothyronine
T_4	thyroxine
TAHA	traitement antirétroviral hautement actif
TAVR	tachycardie atrioventriculaire réciproque
TB	tuberculose
TBG	*thyroxin-binding globulin*
TB-MR	tuberculose multirésistante
TB-UR	tuberculose ultrarésistante
TCA	temps de céphaline activée
TCD	tube contourné distal
TCD	test de Coombs direct
TCMH	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TCP	tube contourné proximal
TDM	tomodensitométrie
TDO	traitement directement observé
TBE	virus de l'encéphalite à tiques
TEM	tomographie par émission monophotonique
TEP	tomographie par émission de positons
TFH	tests de fonction hépatique
TFPI	*tissue factor pathway inhibitor*
TFT	tests de fonction thyroïdienne
TGF	*transforming growth factor*
TGMH	teneur globulaire moyenne en hémoglobine
Th	*T helper*
THC	tétrahydrocannabinol
THS	traitement hormonal substitutif
TIBC	*total iron-binding capacity*
TIMI	*thrombolysis in myocardial infarction*
TIPS	*transjugular intrahepatic portosystemic shunting*
TNF	*tumor necrosis factor*
TNK	ténectéplase
TNM	classification tumeur, nœud lymphatique, métastase
TP	temps de prothrombine
t-PA	*tissue plasminogen activator* ou altéplase
TPHA	*T. pallidum haemagglutination assay*
TPMT	thiopurine méthyltransférase
TRH	thyréolibérine
TRINAV	tachycardie de réentrée intranodale atrioventriculaire
TRU	test rapide à l'uréase
TSGI	tumeur stromale gastro-intestinale
TSH	thyréostimuline
TSV	tachycardie supraventriculaire
TSVA	thoracoscopie vidéo-assistée
TT	temps de thrombine
TTG	test de tolérance au glucose
TV	tachycardie ventriculaire
TVP	thrombose veineuse profonde
UCH-L1	*ubiquitin carboxyterminal hydrolase L1*
UHD	unité de soins pour malades hautement dépendants
USI	unité de soins intensifs
VCAM	*vascular cell adhesion molecule*
VCM	volume corpusculaire moyen
VD	ventricule droit
VG	ventricule gauche
VDRL	*venereal disease research laboratory*
VEGF	facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VEM	volume expiratoire maximal
VEMS	volume expiratoire maximal par seconde
VGM	volume globulaire moyen
VHA	virus de l'hépatite A
VHB	virus de l'hépatite B
VHC	virus de l'hépatite C
VHD	virus de l'hépatite D
VHE	virus de l'hépatite E
VHS	virus herpès simplex
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VIP	*vasoactive intestinal peptide*
VLDL	*very low density lipoproteins*
vMCJ	variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob
VNIPP	ventilation non invasive à pression positive
VOI	ventilation obligatoire intermittente
VPH	virus du papillome humain
VPPC	ventilation en pression positive continue
VPPI	ventilation en pression positive intermittente
V/Q	scintigraphie ventilation/perfusion
VR	volume résiduel
VS	vitesse de sédimentation
VSAE	volume sanguin artériel efficace
WPW	syndrome de Wolff-Parkinson-White
ZN	coloration de Ziehl-Neelsen

This page intentionally left blank

Éthique et communication

CHAPITRE 1

Les problèmes éthiques et moraux font partie intégralement des soins médicaux, particulièrement dans des domaines aussi controversés que l'euthanasie, le don d'organe et la technologie génétique. Un médecin qui prend en charge un patient a trois obligations :

- *Protéger la vie et la santé*. Les cliniciens doivent pratiquer une médecine de qualité et ne causer aucune souffrance ou aucun dommage inutile. Un traitement ne peut être prescrit que lorsqu'il est considéré comme bénéfique pour le malade. Des patients disposant d'une certaine compétence ont le droit de refuser un traitement, mais la décision de ne pas assurer des soins essentiels au maintien de la vie ne doit être prise que sur la base d'explications claires quant aux conséquences de ce refus.
- *Respecter l'autonomie*. Les cliniciens doivent respecter le désir du patient de rester autonome et de décider lui-même. Ils reconnaissent ainsi sa capacité de raisonner, de planifier et de poser un choix quant à son avenir. Dans la mesure du possible, il doit rester responsable de lui-même. Le consentement éclairé et la confidentialité sont des piliers d'une pratique médicale de qualité et constituent une forme de respect de la dignité humaine. L'état de santé d'un patient ne doit jamais être divulgué, sans son consentement, à d'autres personnes, y compris la famille. Cependant, le droit à la vie privée ne peut occasionner un dommage à des tiers. Dans certaines circonstances, les cliniciens doivent rompre la secret médical, par exemple lorsqu'un patient infecté constitue une menace pour certaines personnes si celles-ci ne sont pas averties. Dans ces circonstances, la confidentialité peut ne pas être respectée à la condition d'en avertir le patient.
- *Protéger la vie et la santé, et respecter l'autonomie avec honnêteté et justice*. Tout patient a le droit d'être traité de manière équitable quels que soient sa race, sa condition physique, son statut économique ou social et sans préjugé arbitraire ou favoritisme.

En France, les médecins peuvent faire l'objet d'un procès civil (réparation) ou pénal (sanction) de la part de personnes qui prétendent avoir subi un dommage. En outre, certains comportements exposent à des sanctions de nature disciplinaire mais aussi administrative. Celles-ci sont prises dans le cadre soit du contentieux disciplinaire des professions médicales, soit des conventions médicales nationales. Par ailleurs, depuis 2002, des comités d'usagers ont été mis en place au sein de chaque établissement de santé. (NdT)

Consentement légalement valide

Obtenir du patient un consentement valide avant tout examen physique ou toute initiative thérapeutique est un principe éthique et légal. Il reflète le droit du patient à déterminer ce qui peut être fait à son corps. Par exemple, selon le droit traditionnel, toucher un patient sans consentement valide peut constituer une infraction civile ou pénale qualifiée de coups et blessures. De plus, ne pas demander le consentement peut faire l'objet d'une accusation de négligence

L'essentiel pour la médecine générale
© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

contre le praticien impliqué, particulièrement si le patient a encouru un dommage résultant du traitement.

La quantité d'informations que les médecins doivent fournir à chaque patient variera en fonction de facteurs comme la nature et la gravité de l'affection, la complexité et les risques du traitement ou d'une intervention et les souhaits du patient.

Pour que le consentement du patient soit valide, celui-ci doit recevoir suffisamment d'informations afin qu'il puisse prendre ses décisions en connaissance de cause. L'entretien devra éventuellement être complété par la fourniture de brochures. Si le patient ne parle pas français, la consultation devrait se dérouler en présence d'un interprète compétent en matière de santé. Les informations à fournir sont notamment :

- les objectifs des examens ou du traitement ;
- des précisions sur le diagnostic et ses éventuelles incertitudes ;
- les options thérapeutiques, y compris l'option de s'abstenir de traitement ;
- les explications des bénéfices probables et des chances de succès pour chaque option ;
- les éventuels effets secondaires ; à propos des risques, il faut choisir les informations qu'une personne raisonnable souhaite connaître avant d'accepter le traitement proposé ;
- le nom du médecin qui endossera l'entière responsabilité des soins ;
- un rappel du droit de tout patient de changer ses choix à tout moment ;
- des explications quant à la possibilité de complications au cours des soins et des mesures à prendre si elles survenaient.

Obtenir le consentement

Pour qu'un consentement soit valide, il doit être donné volontairement après que le patient aura reçu suffisamment d'informations sur les risques des examens diagnostiques et du traitement. De plus, le patient doit être capable de consentir au traitement envisagé, c'est-à-dire qu'il doit être à même de comprendre et de retenir l'information thérapeutique et se fonder sur celle-ci pour prendre sa décision. Le clinicien assurant les examens ou les soins doit s'assurer que le patient a effectivement exprimé un consentement valide avant le début du traitement. Selon le traitement ou l'opération proposée, le consentement peut être verbal (par exemple pour une ponction veineuse) ou écrit (par exemple pour toute intervention chirurgicale). Cependant, on doit rappeler qu'un consentement signé n'est pas une preuve légale ou professionnelle que le consentement a été obtenu après que le patient a été correctement informé. La personne recueillant le consentement doit être le chirurgien ou le praticien qui pose l'acte thérapeutique, ou un assistant qui a la compétence nécessaire et qui connaît dès lors les complications potentielles. Il est inacceptable que le consentement soit obtenu par un médecin en formation sans expérience pratique de ce type de soins.

Circonstances spéciales

Urgences

Sans consentement, un traitement ne peut être administré légalement à des adultes que s'ils sont incapables temporairement ou de manière permanente de s'exprimer, alors que l'intervention thérapeutique pourrait sauver leur vie ou prévenir des lésions graves et permanentes.

Adultes incapables d'exprimer leur consentement

Par exemple, face à une lésion cérébrale, le médecin doit décider si le traitement proposé est le plus adéquat ; il faut en parler aux membres de la famille, mais leur consentement n'est pas obligatoire. Il faut s'informer si la personne a exprimé des opinions à propos de certains soins, peut-être sur la base de croyances religieuses ou morales. Ces souhaits doivent être respectés. Ce n'est que si le patient risque de mourir en l'absence d'intervention que celle-ci peut être effectuée sans consentement. Cependant, si le patient avait déjà exprimé une opinion à ce propos, le médecin ne peut l'ignorer, quelles qu'en soient les conséquences.

Enfants

En Grande-Bretagne, l'âge légal auquel un jeune peut exprimer son consentement à être traité est de 16 ans. (En France, selon le code de déontologie médicale, il faut être majeur, c'est-à-dire avoir

atteint 18 ans [NdT].) Pour les patients plus jeunes, le médecin doit obtenir le consentement des parents. Même si le patient est trop jeune pour être tout à fait compétent, il faut lui expliquer comment les soins vont se dérouler et les résultats éventuels. En effet, même avant l'âge limite, des enfants peuvent exprimer un consentement effectif sur le plan légal s'ils ont la maturité intellectuelle et ont manifestement compris l'enjeu de l'intervention médicale.

Essais cliniques

Les médecins doivent s'assurer que les patients invités à participer à des recherches reçoivent des informations écrites, présentées dans des termes compréhensibles. Les patients doivent être conscients qu'ils participeront à un projet dont les résultats sont incertains. Il faut laisser au patient suffisamment de temps de réflexion avant qu'il n'exprime son consentement. La rétention de tissu humain pour la recherche ou l'enseignement requiert un accord écrit du donneur, ou du parent le plus proche du patient décédé ou bien de celui qui ne peut s'exprimer lui-même.

Enseignement

Il est nécessaire d'obtenir le consentement du patient si un étudiant ou tout autre observateur souhaite assister à la consultation. Le patient a le droit de refuser sans que cela affecte le déroulement de la visite suivante. Un consentement est également requis pour toute manœuvre supplémentaire effectuée aux seules fins d'enseignement sur un patient anesthésié. Il en est de même en cas d'enregistrement audio ou vidéo à but didactique, d'une intervention ou d'une consultation.

Tests pour le virus de l'immunodéficience humaine

Avant un test de détection d'une infection par le VIH, le patient doit marquer son accord, sauf dans de rares circonstances, comme son état d'inconscience, alors que le test, lui, est d'utilité immédiate, par exemple pour établir le diagnostic. Dans d'autres circonstances, le médecin doit s'assurer que le patient a été informé correctement sur les implications de ce test, c'est-à-dire ses avantages et inconvénients, et dans la mesure du possible, il doit lui laisser le temps d'y réfléchir et d'en discuter.

Déclarations anticipées

Les adultes compétents agissant en dehors de toute pression et qui comprennent les implications de leur choix peuvent rédiger une déclaration anticipée (appelée parfois « testament de vie »). Dans celle-ci, une personne consigne ses volontés quant aux soins qui lui seront administrés si elle devient incapable de prendre une décision. La déclaration anticipée peut être une instruction claire de refus d'une ou de plusieurs interventions médicales, ou une instruction qui spécifie un degré de détérioration irréversible à partir duquel aucune manœuvre de réanimation ou de maintien des fonctions vitales ne devra plus être appliquée. Il s'agit d'une obligation légale si les critères cités plus haut sont respectés, si la déclaration est clairement applicable aux circonstances et s'il n'y a pas de raison de croire que le patient a changé d'avis.

Communication

La communication est le moyen par lequel des cliniciens combinent la science médicale avec les soins centrés sur le patient et fondés sur des données probantes. L'échange d'informations et d'idées permet d'établir des relations de confiance dont le partenariat avec les patients et leur famille dépendra. Une bonne communication améliore les résultats des soins et facilite la guérison, renforce l'observance thérapeutique du patient, accroît sa satisfaction et celle du praticien, réduit les litiges et augmente la sécurité du patient. En cas de communication défectueuse, le patient qui ne reçoit pas assez d'informations éprouve un sentiment d'incompréhension et finalement d'abandon et de dévalorisation. La majorité des plaintes contre les médecins ne sont pas fondées sur des échecs de la pratique biomédicale, mais bien sur une mauvaise communication. C'est au cours de l'entretien qui conduit à de bonnes relations que les patients apprécient les qualités du médecin. Les praticiens qui sont considérés comme de bons communicateurs :

- ont guidé les patients au cours de la consultation, notamment par des commentaires introductifs : « Nous allons faire ceci d'abord, puis nous continuerons par cela » ;

- ont ponctué l'entretien de signes d'intérêt, par exemple « bien, oui, je vois » ;
- ont demandé au patient son opinion ;
- ont écouté de manière attentive ;
- ont vérifié si le patient comprenait ;
- ont eu recours à de l'humour et au rire de manière appropriée ;
- ont pris du temps (18 minutes au lieu des 15 minutes habituelles).

Entretien avec le patient

Les cliniciens doivent consacrer leur temps à veiller au plus grand bien de leurs patients. Il est essentiel de s'intéresser non seulement aux faits médicaux, mais aussi à ce que les patients ont vécu et aux conséquences de ces expériences. L'entretien médical comprend sept étapes.

1. Établir une relation

Le début d'un entretien sera facilité par une bonne organisation des rendez-vous, de l'accueil et de la ponctualité. Le médecin doit sortir de son bureau pour accueillir le patient, établir un contact visuel et, si c'est approprié, lui serrer la main. Il doit se présenter en donnant son nom, son statut et ses responsabilités envers le patient, ces informations étant confirmées par un badge.

2. Lancer l'entretien

Il importe de prendre en compte tous les soucis du patient ; en général, il en a plus d'un. Commencez par une question comme celle-ci : « Quels sont les problèmes qui vous ont conduit chez moi ? » Écoutez la réponse du patient attentivement sans l'interrompre. Demandez alors : « Avez-vous un autre souci ? » afin de sélectionner les plaintes avant d'explorer les antécédents en détail.

3. Recueillir les informations

Les composantes d'un entretien médical complet sont : la nature des problèmes principaux et leur clarification, la date et les circonstances du début, le déroulement au cours du temps, les facteurs précipitants, l'assistance reçue à ce jour, l'impact du problème sur la vie du patient et l'accès à de l'aide. Ces informations seront récoltées plus facilement si le praticien encourage, par un hochement de tête, un sourire au bon moment, le patient à parler ouvertement. Il faut éviter d'interrompre celui-ci avant qu'il n'ait fini de raconter son histoire en ses propres termes du début à la fin. Commencez par des questions ouvertes comme : « Parlez-moi de la douleur que vous avez ressentie » plutôt que « Vous avez signalé des douleurs thoraciques, mais où était la douleur ? » Continuez alors par un choix de questions plus fermées et plus ciblées. Évitez des questions suggestives, comme : « Vous avez cessé de boire, n'est-ce pas ? » De plus, vous devez évaluer les soucis du patient, ses idées, ses attentes ainsi que son attitude envers des problèmes antérieurs similaires.

4. Comprendre le patient

Montrer de l'empathie est une aptitude importante dans l'établissement des relations entre médecin et patient ; cela implique pour le praticien d'écouter, de considérer, d'accepter le récit du patient et de réagir pour faire comprendre à celui-ci que ses problèmes ont été compris. Vous le montrerez en disant par exemple : « Le dernier point vous rend soucieux. Y aurait-il quelque chose de plus grave à ce propos dont vous souhaiteriez me parler ? »

5. Partager les informations

Les patients souhaitent, en général, connaître la gravité et le pronostic de leur affection, les possibilités de traitement ainsi que les causes de l'affection. Les explications verbales peuvent être complétées par des informations écrites sous forme de brochures, de graphiques, de renseignements fournis par des groupes de soutien et des sites Internet. Une copie de la lettre destinée au médecin traitant est utile à la condition que son contenu réponde aux critères de clarté de la communication verbale. Celle-ci doit se dérouler par phases successives et de manière logique, en un langage simple évitant le jargon médical. Il est utile de vérifier si le patient a bien compris ce qu'on lui a communiqué en lui demandant si on peut passer à la phase suivante de l'information.

6. S'accorder sur les examens complémentaires et le traitement

À ce stade, le praticien et le patient doivent se mettre d'accord sur la sélection des investigations diagnostiques et le choix thérapeutique. Certains patients voudront être impliqués plus que d'autres dans la prise de décision et cela se manifestera au cours de l'entretien. Chaque option devra être discutée. Un résumé à la fin permettra au patient de corriger tout malentendu.

7. Conclure l'entretien

La conclusion de l'entretien peut commencer par un bref résumé des programmes respectifs du patient et du praticien. Il faut organiser les prochaines visites et les rendez-vous dans d'autres services médicaux ou paramédicaux. Il est utile d'écrire dans le dossier du patient ce qui a été convenu et ce qui a été compris. En vue d'un prochain entretien, il peut être indiqué d'expliquer comment contacter un autre membre de l'équipe médicale au cas où vous ne seriez pas disponible. Vous terminerez alors l'entretien par quelques mots d'encouragement.

Annoncer de mauvaises nouvelles

Annoncer de mauvaises nouvelles peut s'avérer difficile, la manière de les communiquer ayant un impact psychologique et physique non négligeable sur le patient. Dans une telle situation, les patients en général en savent plus que ce que l'on ne croit ; ils attendent des informations claires et refusent d'être entraînés dans des tromperies qui ne leur permettent pas de discuter de leur maladie et de leur avenir. Pour annoncer une mauvaise nouvelle, les médecins de langue anglaise recourent à la stratégie dite S-P-I-K-E-S qui comporte six étapes.

- *S – Setting* (ou *Accueil*). L'entrevue devra avoir lieu dès que l'information sera disponible. Elle aura lieu dans une pièce calme, où toutes les personnes présentes pourront s'asseoir. Demandez à ne pas être dérangé et, si votre téléavertisseur ou votre portable doivent rester allumés, remettez-le à un collègue. Si possible, le patient devrait être accompagné et être introduit à chaque personne qui vous assiste, par exemple une infirmière spécialisée. Indiquez votre statut et vos responsabilités.
- *P – Perception*. Le clinicien devrait commencer l'entretien en essayant de percevoir ce que sait déjà le patient et si la situation a évolué depuis la dernière visite.
- *I – Invitation*. Signalez au patient que vous disposez des résultats et demandez s'il souhaite des explications. De rares patients préfèrent ne recevoir que peu d'informations et demandent que vous communiquiez les détails à un parent ou ami.
- *K – Knowledge* (ou *Faire comprendre*). Le praticien devrait avertir le patient que les nouvelles ne sont pas bonnes ou plus graves qu'on ne le pensait (« Je crains que la situation ne soit plus sérieuse que nous ne l'espérions »), et faire une pause afin de permettre au patient de réfléchir et ne continuer que si le patient le souhaite. Vous ne devrez alors ne donner que des bouts d'informations et vous assurer, avant de poursuivre, que le patient vous comprend bien (« Mes explications sont-elles claires ? »). Des pauses fréquentes permettent au patient de réfléchir. Si nécessaire, l'entretien sera interrompu pour être repris ultérieurement. Il faut donner au patient quelques informations encourageantes, mais réalistes. Il pourra demander alors comment son état va évoluer au cours du temps, mais en cas de maladie terminale, il est souvent impossible de donner un pronostic précis. On insistera sur l'importance de maintenir une bonne qualité de vie durant cette période difficile. Pour ce type de consultation, le patient doit pouvoir se faire accompagner.
- *E – Empathie*. Il est nécessaire de comprendre et de répondre de manière adéquate aux émotions variées que le patient peut exprimer (déni, désespoir, colère, atermoiements, dépression, acceptation). Il faut accepter ces réactions et, si nécessaire, on attendra qu'elles s'apaisent avant de poursuivre. Le clinicien jugera quels sont les patients qui apprécieront qu'on leur touche le bras ou qu'on leur prenne la main. Il respectera également leur silence et fera les pauses nécessaires. Parfois, l'entretien devra être interrompu et repris plus tard.
- *S – Stratégie et résumé*. Le médecin doit s'assurer que le patient a compris les informations. À la

fin de l'entretien, une nouvelle entrevue sera programmée (de préférence assez proche). En vue de la consultation suivante, il convient de fournir d'autres sources d'informations et le nom d'un collègue au cas où vous ne seriez pas disponible. Si des proches n'étaient pas présents à l'entretien, on proposera de les rencontrer si le patient le souhaite. La consultation se terminera par les salutations d'usage, mais empreintes de compréhension et de disponibilité.

Plaintes et poursuites judiciaires

De nombreuses plaintes résultent d'une communication mauvaise ou insuffisante. Une poursuite judiciaire est la forme extrême d'une plainte et tout clinicien confronté à ce scénario doit chercher l'avis d'un spécialiste. La plupart des plaintes proviennent de l'exaspération ressentie par des patients qui :

- n'ont pas reçu des informations claires ;
- ont le sentiment qu'on leur doit des excuses ;
- veulent éviter que d'autres patients passent par ce qu'ils ont vécu.

Il faut donner suite à une plainte aussi tôt que possible. Il est utile d'exprimer ses regrets et excuses ; ce qui n'est pas une reconnaissance de culpabilité. Expliquez les raisons et les circonstances à l'origine des faits et comment vous allez y remédier. Soyez honnête et ne modifiez jamais le dossier du patient.

Culture et communication

Les patients appartenant à une minorité culturelle tendent à recevoir des soins de santé de moindre qualité que les autres d'un statut socio-économique équivalent, même lorsqu'ils parlent la même langue. Les consultations risquent d'être plus courtes ainsi que l'engagement du clinicien envers ce patient. Les difficultés culturelles affecteront le comportement du patient, par exemple lorsqu'il recherche des soins médicaux, il peut préférer un médecin du même sexe et qu'un membre de la famille parle à sa place. Si un interprète est nécessaire pour l'entretien médical, il faut éviter que ce soit un membre de la famille, un ami ou un enfant. Il faut recourir, lorsque c'est possible, à un interprète de la culture du patient, mais qui peut faire plus que traduire. (En France, au Québec, en Suisse et en Belgique, les médecins des hôpitaux peuvent se faire aider par des personnes spécialisées en médiation interculturelle [NdT].) Dans ces situations, le clinicien doit s'adresser directement au patient et non à l'interprète.

Les patients qui communiquent avec difficulté

Le médecin devant soigner une personne qui entend mal peut faire appel à un expert en langage des signes, mais peu de patients sourds utilisent ce mode d'expression, beaucoup pouvant lire sur les lèvres. La lecture labiale sera facilitée si l'interlocuteur est bien visible et sa prononciation précise. Des notes écrites permettront de confirmer la compréhension de l'entretien. On pourra aussi recourir à un microphone, un amplificateur, un téléphone textuel ou à l'échange de SMS. Pour les malvoyants, les informations écrites seront rédigées en grandes lettres ou en braille ; un magnétophone peut s'avérer utile. Lors de l'examen, le praticien évitera de toucher le patient de manière soudaine et lui expliquera clairement ce qu'il est en train de faire. Aux personnes à la compréhension défectueuse ou qui ont de la peine à s'exprimer (aphasie), on devra parler lentement, avec des pauses fréquentes, dans un endroit tranquille et à l'abri de distractions. Dans cette situation, la rédaction de questions fermées ne comportant qu'un choix limité de réponses peut être utile.

Le dossier médical

Le dossier médical fait partie intégrante des soins de santé. Il doit contenir un rapport complet de chaque rencontre avec le patient : anamnèse, examen clinique, résultats des investigations complémentaires, diagnostic différentiel, informations communiquées au patient, son consentement, les décisions prises, le traitement prescrit, le suivi, les avis de spécialistes et, si le patient est d'accord, un résumé des discussions avec la famille. Le dossier devrait également contenir des copies des courriels et de toute correspondance écrite, mais dans ce cas, il importe de respecter la confidentialité et de tenir compte des personnes susceptibles d'accéder à ces informations.

Un patient a le droit légal de consulter son dossier, ce qui constitue un élément essentiel de l'enquête en cas de plainte ou d'accusation de négligence. Le dossier médical personnel (DMP) informatisé tend à remplacer le format papier. Le DMP est plus facile à comprendre, contient plus d'informations et réduit les erreurs de prescription. Un dossier médical doit avoir les qualités suivantes.

- Clarté, précision et lisibilité sont essentielles.
- Chaque rencontre devrait être signée et datée avec mention de l'heure de la consultation. Le praticien devrait aussi imprimer son nom et mentionner où il a rencontré le patient, par exemple aux urgences, dans un service spécialisé, en consultation.
- Les rapports doivent être rédigés au stylo et non rétrospectivement.
- Un dossier ne devrait jamais être modifié. En cas d'erreur, une mention devra être rédigée, signée et datée.
- Le dossier doit toujours être gardé dans un endroit sécurisé. Les informations électroniques requièrent le cryptage de l'ordinateur.

This page intentionally left blank

Maladies infectieuses

CHAPITRE 2

Les infections restent la cause principale de morbidité et de mortalité humaines, particulièrement dans les pays en voie de développement où elles sont associées à la pauvreté et à la surpopulation. Bien que la prévalence des maladies infectieuses ait diminué dans les pays industrialisés en raison de la prospérité, des vaccinations et du recours aux antibiotiques, des souches de micro-organismes résistant aux antibiotiques et des maladies comme l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ont émergé. La mobilité mondiale croissante et le changement climatique ont contribué à la dispersion des maladies infectieuses à l'échelle mondiale. Chez la personne âgée et le sujet immunodéprimé, une infection peut se manifester de manière atypique avec peu de signes locaux, les réactions physiologiques normales à l'infection (fièvre et parfois neutrophilie) pouvant être diminuées ou absentes. Un degré élevé de suspicion est requis pour ces populations.

L'usage répandu des antibiotiques a conduit à la résistance bactérienne et à des manifestations différentes de la maladie, par exemple *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), qui est une bactérie trouvée communément sur la peau et/ou dans les narines des sujets en bonne santé (on dit qu'ils sont « porteurs »). L'infection est le résultat de la transmission du SARM (du patient lui-même ou entre patients) à partir d'un site de colonisation vers une blessure, une brûlure ou un cathéter à demeure où il cause la maladie. La bactérie résiste à de multiples antibiotiques et les infections sont habituellement traitées par la vancomycine ou la teicoplanine. Afin de réduire le risque d'infection par le SARM, le personnel hospitalier se lave les mains avec un savon bactéricide ou se frictionne les mains à l'alcool, et les patients infectés ou colonisés sont isolés dans une chambre dans laquelle le personnel doit porter une blouse et des gants à usage unique avant tout contact. Les porteurs de SARM, identifiés par prélèvement cutané ou nasal, sont traités par des antibiotiques topiques.

En France, la déclaration des maladies infectieuses spécifiques est une obligation légale (tableau 2.1) ; celles-ci sont indiquées dans le texte par l'abréviation MDO, mise en exposant, pour « maladie à déclaration obligatoire ». En fait, reconnaître et rapporter certaines infections est une pratique internationale. La déclaration comporte, outre la mention de la maladie, divers détails démographiques qui permettent d'analyser des tendances locales et nationales, de retrouver la source et de prendre les mesures de prévention. La déclaration obligatoire met en jeu deux procédures successives : le signalement et la notification. Les médecins et les biologistes qui suspectent ou diagnostiquent une des maladies à déclaration obligatoire doivent les signaler sans délai et par tout moyen approprié (téléphone, télécopie) au médecin inspecteur de santé publique de la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) de leur lieu d'exercice. La notification intervient après le signalement et le plus souvent après confirmation du diagnostic. Les médecins ou les biologistes notifient le cas au médecin inspecteur de santé publique de la Ddass du lieu d'exercice au moyen d'une fiche spécifique à chaque maladie. Les fiches de notification sont téléchargeables sur le site de l'Institut de veille sanitaire.

L'essentiel pour la médecine générale
© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Tableau 2.1. Liste des maladies à déclaration obligatoire en France

Botulisme
Brucellose
Charbon
Chikungunya
Choléra
Dengue
Diphtérie
Fièvres hémorragiques africaines
Fièvre jaune
Fièvre typhoïde et fièvres paratyphoïdes
Hépatite aiguë A
Infection aiguë symptomatique par le virus de l'hépatite B
Infection invasive à méningocoque
Infection par le VIH quel qu'en soit le stade
Légionellose
Listériose
Orthopoxviroses dont la variole
Paludisme autochtone
Paludisme d'importation dans les départements d'outre-mer
Peste
Poliomyélite
Rage
Rougeole
Saturnisme de l'enfant mineur
Suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles humaines
Tétanos
Toxi-infection alimentaire collective
Tuberculose
Tularémie
Typhus exanthématique

Examens habituels en cas de maladie infectieuse

- *Analyses sanguines.* Dans la plupart des cas, on demande un hémogramme complet, une vitesse de sédimentation (VS), le taux de la protéine C réactive (CRP), un profil biochimique, les taux d'urée et des électrolytes.
- *Imagerie.* Pour identifier et localiser les infections, on peut recourir à la radiographie, à l'échographie, à la tomodensitométrie (TDM), à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). La tomographie par émission de positons (TEP) (voir le Glossaire) et la tomographie par émission monophotonique (TEM) se sont avérées utiles à la localisation d'infections, particulièrement lorsqu'elles sont combinées avec la TDM. Un guidage par échographie ou TDM facilitera la prise de biopsie ou une aspiration tissulaire pour examen microbiologique.
- La *scintigraphie* après injection de globules blancs (prélevés chez le patient) marqués par un traceur radioactif, comme l'indium ou le technétium, peut aider à localiser l'infection. Le procédé est particulièrement efficace en cas de leucocytose élevée et s'avère très utile à la localisation d'abcès occultes.
- *Analyses microbiologiques.*
  - *L'examen microscopique et la culture* de sang, d'urine, de liquide céphalorachidien (LCR) et des selles sont demandés en fonction des symptômes cliniques. La détection d'une toxine clostridiale spécifique est un test plus fiable pour la diarrhée causée par *Clostridium difficile* que la culture de la bactérie elle-même.
  - *Les tests immunologiques.* Ils détectent soit des antigènes viraux ou bactériens au moyen d'un antisérum polyclonal ou d'un anticorps monoclonal, soit des réponses immunitaires spécifiques par des tests sérologiques.
  - *La détection d'acide nucléique.* Les sondes d'acide nucléique peuvent être utilisées pour la mise en évidence de l'acide nucléique propre à des pathogènes dans un liquide corporel ou dans un tissu. L'utilité de cette méthode a été fortement renforcée par la technique d'amplification en chaîne par polymérase (*polymerase chain reaction* [PCR]), qui augmente la quantité d'ADN ou d'ARN dans l'échantillon à tester.

Fièvre d'origine inconnue

On parle de fièvre d'origine inconnue (FOI) lorsqu'elle dure depuis plus de 2 semaines, sans diagnostic clair, malgré des investigations intensives et appropriées. Chez les adultes, c'est une infection occulte qui reste la cause la plus fréquente (tableau 2.2).

Tableau 2.2. Causes de fièvre d'origine inconnue

Infection (20–40 %)	Abcès, par exemple hépatique, pelvien, sous-phrénique
	Tuberculose
	Endocardite infectieuse
	Toxoplasmose
	Virus : Epstein-Barr, cytomégalovirus
	Infection primaire par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
Cancer (10–30 %)	Lymphome
	Leucémie
	Carcinome à cellules rénales
	Carcinome hépatocellulaire
Vasculite (15–20 %)	Maladie de Still de l'adulte
	Polyarthrite rhumatoïde
	Lupus érythémateux disséminé
	Granulomatose de Wegener
	Artérite à cellules géantes
	Pseudopolyarthrite rhizomélique
Divers (10–25 %)	Fièvre médicamenteuse
	Thyrotoxicose
	Maladie inflammatoire intestinale
	Sarcoïdose
	Hépatite granulomateuse, par exemple tuberculose, sarcoïdose
	Fièvre factice (substitution de thermomètre, injection de substances pyrogènes)
	Fièvre méditerranéenne familiale
Sans diagnostic (5–25 %)	

Examens

Une anamnèse fouillée et l'examen clinique sont essentiels, et l'examen devrait être répété de manière régulière si de nouveaux signes apparaissent. Habituellement, des examens de première ligne sont répétés, car les résultats peuvent avoir changé depuis les premiers tests :

- hémogramme complet, avec formule leucocytaire et un frottis sanguin ;
- VS et CRP ;
- électrolytes et urée, biochimie hépatique et glucose sanguin ;
- hémocultures – plusieurs prélèvements dans des sites différents et à des moments différents ;
- microscopie et culture de l'urine, d'expectoration et des selles ;
- sérologie virale de base ;
- radiographie thoracique ;
- facteur rhumatoïde et anticorps antinucléaires.

Les investigations de seconde ligne sont demandées en absence de diagnostic et lorsque les examens cliniques répétés sont restés sans réponse :

- imagerie abdominale par échographie, TDM ou IRM pour détecter un abcès occulte ou un cancer ;
- échographie pour la détection d'une endocardite infectieuse ;
- biopsie du foie et, parfois, de la moelle osseuse ; chez la personne âgée, une biopsie de l'artère temporale (voir chap. 17) devrait être envisagée ;
- une recherche d'une infection par le VIH (après conseil).

Soins

Le traitement est celui de la cause. Une antibiothérapie à l'aveugle doit être évitée, à moins que l'état du patient ne paraisse très grave. Chez certains patients, malgré des investigations poussées, on reste sans diagnostic et, dans la plupart de ces cas, la fièvre disparaîtra spontanément.

Septicémie

- *Bactériémie* signifie la présence transitoire de micro-organismes dans le sang (en général sans causer de symptômes) comme conséquence d'une infection locale ou d'une plaie perforante.
- Le terme de *septicémie* est réservé au tableau clinique causé par une réaction inflammatoire systémique à une infection (voir chap. 12).

L'inflammation est destinée normalement à contenir localement une infection. Les leucocytes polynucléaires, les macrophages et les lymphocytes sont activés et libèrent des médiateurs inflammatoires,

notamment le facteur de nécrose tumorale, l'interleukine-1 (IL-1), le facteur activateur des plaquettes, l'IL-6, l'IL-8, des interférons et des eicosanoïdes. Dans certains cas, la libération des médiateurs dépasse les limites du foyer local et conduit à une réaction généralisée qui touche les tissus normaux. Les symptômes cliniques comprennent : fièvre, tachycardie, accélération de la respiration et hypotension. Sans traitement, une septicémie est souvent mortelle ; elle requiert donc une attention immédiate. La pathogénie et le traitement du choc septique sont décrits au chapitre 12.

Étiologie

En général, environ 40 % des cas sont la conséquence de bactéries à Gram positif et 60 % à Gram négatif. Des champignons sont beaucoup plus rarement en cause, mais ils peuvent être impliqués en cas d'immunodéficience. Chez un adulte auparavant en bonne santé la septicémie peut survenir à partir d'une infection pulmonaire, notamment une pneumonie, urinaire (souvent des bactéries à Gram négatif en forme de bâtonnets, ou biliaire (souvent, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*). Chez les consommateurs de drogue par voie intraveineuse, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas* sp. sont le plus souvent responsables. Chez les patients hospitalisés, les points de départ sont une blessure, une canule urinaire à demeure et des cathéters intraveineux.

Caractéristiques cliniques

Fièvre, frissons et hypotension sont les symptômes principaux d'une septicémie grave. Une léthargie, des céphalées et des changements mineurs du niveau de conscience peuvent être des signes prémonitoires. Chez les personnes âgées et chez les personnes dont l'immunité est déficiente, les manifestations cliniques peuvent être difficiles à percevoir et demandent que le médecin soit particulièrement attentif. Certaines bactéries sont associées à une évolution fulminante.

- Certains staphylocoques produisent l'exotoxine appelée toxine-1 du syndrome de choc septique, qui se caractérise par une poussée abrupte de fièvre, une éruption cutanée, de la diarrhée et un choc. L'origine peut être une infection des tampons hygiéniques utilisés par les femmes, mais ce syndrome peut survenir chez tout un chacun, notamment les enfants (à la suite d'une intoxication alimentaire [NdT]).
- Le syndrome de Waterhouse-Friderichsen, le plus souvent causé par *Neisseria meningitidis*, est fatal rapidement s'il n'est pas traité. Il se manifeste par un choc et des éruptions purpuriques. Une hémorragie surrénalienne entraînant une insuffisance peut compliquer le syndrome.

Examens

En plus de l'hémogramme, du dosage des électrolytes sériques et de la biochimie hépatique, il faut recourir à :

- des hémocultures ;
- des cultures d'urine, d'expectoration ou du produit de ponction d'un abcès ;
- une radiographie thoracique, une échographie et une TDM abdominales dans certains cas.

Soins

Une antibiothérapie doit être lancée dès que le diagnostic est suspecté et après envoi au laboratoire des échantillons pour culture. Il est souvent possible d'identifier le foyer infectieux et de deviner ainsi quelle est la flore microbienne incriminée, ce qui peut être mis à profit pour le choix de l'antibiotique. Si une antibiothérapie à l'aveugle est nécessaire, une combinaison raisonnable est l'injection intraveineuse de gentamicine et de pipéracilline ou de céfotaxime avec ou sans métronidazole contre les germes anaérobies. La thérapie devra ensuite être adaptée sur la base des résultats de la culture et des tests de sensibilité. La protéine C activée est une protéine endogène qui exerce une activité anti-inflammatoire. La protéine C humaine activée recombinante est ajoutée au traitement intensif chez les patients atteints de sepsis grave et de défaillance de plusieurs organes, mais elle coûte cher et peut augmenter les saignements.

Infections virales communes

Les infections virales touchant un seul organe (ou système) sont décrites dans les chapitres concernant celui-ci ; par exemple, le rhume causé par un rhinovirus est traité au chapitre 11, qui est consacré aux maladies respiratoires.

Rougeole[MDO]

Le virus de la rougeole fait partie des paramyxoviridés; ceux-ci ont un génome constitué d'ARN monocaténaire. Depuis les campagnes de vaccination intensive, l'incidence de la rougeole a chuté dans les pays occidentaux (là où les recommandations vaccinales ont été respectées), mais elle reste fréquente dans les pays en développement, où elle entraîne une morbidité et une mortalité élevées. L'infection, qui confère une immunité définitive, se propage par les gouttelettes de sécrétions durant une période qui va de 4 jours avant l'apparition de l'éruption cutanée aux 4 jours qui suivent. Après quoi, la personne infectée peut retourner au travail ou à l'école.

Caractéristiques cliniques

Après une période d'incubation de 8 à 14 jours, la maladie évolue en deux phases.

- *Stade catarrhal avant l'éruption.* Les manifestations sont : fièvre, toux, rhinorrhée, conjonctivite et les pathognomoniques taches buccales de Koplik, qui sont de petites lésions grisâtres au contour irrégulier sur une base érythémateuse, le plus souvent à l'intérieur des joues.
- *Stade de l'éruption ou de l'exanthème.* Il est caractérisé par la présence d'une éruption maculopapuleuse qui apparaît d'abord sur le visage pour s'étendre ensuite à tout le corps. L'éruption devient confluente et tachetée, puis disparaît en une semaine environ.

Complications

Les complications sont rares chez l'enfant en bonne santé, mais la rougeole, chez les patients souffrant de malnutrition ou d'une autre maladie, est souvent mortelle. Les complications sont : gastro-entérite, pneumonie, otite moyenne, encéphalite et myocardite. Rarement, le virus persistant est réactivé avant la puberté, aboutissant à une panencéphalite avec une détérioration mentale progressive et la mort.

Soins

Le diagnostic est habituellement clinique et le traitement symptomatique. Le vaccin antirougeoleux est administré à l'âge de 13 mois, mais à 9 mois dans les pays en voie de développement. Dans certains pays, notamment la France, il est injecté en même temps que celui des oreillons et de la rubéole (ROR).

Oreillons[MDO]

Les oreillons sont également causés par un paramyxovirus, répandu par les gouttelettes de sécrétions. La période d'incubation est en moyenne de 18 jours.

Caractéristiques cliniques

L'infection touche surtout les enfants en âge scolaire et les jeunes adultes. Elle se manifeste par de la fièvre, des céphalées et un malaise général, symptômes qui sont alors suivis d'un gonflement douloureux des glandes parotides. Les rares complications sont : orchite, méningite, pancréatite, oophorite, myocardite et hépatite.

Soins

Le diagnostic est habituellement clinique. Pour les cas douteux, le diagnostic requiert la démonstration d'une augmentation du titre des anticorps sériques. Le traitement est symptomatique. Le vaccin sous forme de virus atténué est en général administré avec celui de la rougeole et de la rubéole (ROR, voir plus haut). Les enfants peuvent retourner à l'école 5 jours après le début du gonflement.

Rubéole[MDO]

La rubéole, causée par un virus à ARN, a une incidence maximale vers 15 ans. La période d'incubation est de 14 à 21 jours. Au cours du prodrome, le patient se plaint de malaise, de fièvre et l'on peut palper des ganglions dans les régions sous-occipitales, postauriculaires, et cervicales postérieures. Une éruption maculaire rosâtre apparaît sur la face et le tronc après environ 7 jours et dure jusqu'à 3 jours.

Diagnostic

Suspecté cliniquement, le diagnostic définitif est démontré par l'augmentation du titre d'anticorps sériques mesuré à 2 semaines d'intervalle, ou par détection d'anticorps IgM spécifiques.

Soins

Le traitement est symptomatique. Les complications, qui sont rares, peuvent être : arthralgies, encéphalite et thrombopénie. La prévention repose sur un vaccin atténué (voir « Rougeole »). Les enfants peuvent retourner à l'école 6 jours après le début de l'éruption.

Syndrome de rubéole congénitale

Une infection maternelle durant la grossesse peut affecter le fœtus, particulièrement si elle survient durant le premier trimestre. Le syndrome de rubéole congénitale est caractérisé par la présence de malformations cardiaques, de lésions oculaires (surtout des cataractes), une microcéphalie, un handicap mental et une surdité. L'infection virale peut également persister dans le foie, les poumons et le cœur, entraînant une hépatomégalie, une pneumonie et une myocardite. Les effets tératogènes de la rubéole soulignent l'importance de la vaccination afin de prévenir l'infection maternelle.

Virus herpès

Virus herpès simplex (VHS)

Le VHS-1 cause :

- une stomatite herpétique avec ulcérations buccales, fièvre et adénopathies locales ;
- un panaris herpétique : une lésion cutanée d'un doigt donne accès au virus, qui déclenche la formation de vésicules irritantes ;
- une kératoconjonctivite ;
- une encéphalite aiguë ;
- une infection disséminée chez des patients immunodéprimés.

Le VHS-2 est transmis sexuellement et cause l'herpès génital, caractérisé par des ulcérations douloureuses, de la fièvre et des adénopathies. Une infection anorectale peut survenir chez les hommes homosexuels. Chez les patients immunodéprimés, l'infection peut devenir systémique et, dans les cas graves, une hépatite ou une encéphalite peut entraîner la mort. La distinction entre les souches virales n'est pas rigide, puisque le VHS-1 peut aussi être responsable d'herpès génital.

Une infection à VHS récurrente survient lorsque le virus passe à l'état latent dans les cellules des ganglions nerveux et est réactivé par un traumatisme, une maladie fébrile et une exposition aux rayons ultraviolets. Cela conduit aux formes récurrentes de l'herpès labial (boutons de fièvre) ou de l'herpès génital.

Examens

Le diagnostic est souvent clinique. Un diagnostic ferme est posé par la détection du virus dans les lésions, habituellement par la détection de l'ADN du VHS par PCR. L'encéphalite à herpès simplex est décrite au chapitre 17.

Soins

L'aciclovir, le famciclovir et le valaciclovir durant 5 jours sont utiles s'ils sont pris alors que les lésions sont encore en train de se former ; après cela, leur efficacité est faible. En cas d'herpès génital récurrent, une cure prolongée de 6 à 12 mois réduit la fréquence des poussées. Pour traiter l'herpès labial, l'aciclovir et le penciclovir sont utilisés de manière topique sous forme de crème.

Virus du zona et de la varicelle

Varicelle

Chez l'enfant, l'infection primaire par ce virus cause une maladie bénigne, mais chez les adultes et les immunodéprimés, elle peut être grave.

Caractéristiques cliniques

Après une période d'incubation de 14 à 21 jours, les prodromes se manifestent par un malaise, de la fièvre et des céphalées. L'éruption, localisée surtout sur le visage, le cuir chevelu et le tronc, commence sous forme de macules, qui se transforment en papules et vésicules, qui guérissent après avoir formé des croûtes. Les complications possibles sont une pneumonie et une atteinte du système nerveux central se manifestant par une ataxie tronculaire aiguë d'origine cérébelleuse.

Examens

Le diagnostic est habituellement clinique, mais il est confirmé par la détection de l'ADN viral dans le liquide vésiculaire par PCR, microscopie électronique ou immunofluorescence.

Soins

Les enfants en bonne santé ne requièrent aucun traitement. Au-delà de l'âge de 16 ans, en raison du risque de maladie grave, il faut recourir à une

thérapie antivirale à l'aciclovir, mais il faut que le patient se présente dans les 72 heures. En raison du risque tant pour la mère que pour le fœtus, les femmes enceintes exposées au virus zona-varicelle devraient recevoir des immunoglobulines riches en anticorps spécifiques de ce virus et un traitement à l'aciclovir si elles attrapent la varicelle. Les patients immunodéprimés sont traités de la même manière. Un vaccin atténué anti-varicelle est disponible dans la plupart des pays francophones.

Zona

Après l'infection primaire, le virus reste latent dans les ganglions des racines dorsales et/ou dans les ganglions des nerfs crâniens; sa réactivation cause un zona. Un patient peut contaminer par contact, particulièrement si les vésicules suintent, une personne non immunisée et déclencher chez elle une varicelle.

Caractéristiques cliniques

Douleur et picotements dans le dermatome concerné précèdent de quelques jours l'éruption, qui consiste en papules et vésicules dans le même dermatome. Les sites les plus fréquents sont les dermatomes thoraciques inférieurs et la branche ophtalmique du nerf trijumeau.

Soins

Le traitement à base d'aciclovir, de valaciclovir ou de famciclovir doit être administré dès que possible. La principale complication est une névralgie qui peut être grave et durer pendant des années, nécessitant un traitement à base de carbamazépine ou de phénytoïne. Le risque de névralgie est réduit par le lancement précoce du traitement à base d'aciclovir ou d'un dérivé. La vaccination antivaricelle de tous les adultes de plus de 60 ans contribue aussi à la réduction de la névralgie postherpétique.

Mononucléose infectieuse et infection par le virus d'Epstein-Barr

La mononucléose infectieuse, causée par le virus d'Epstein-Barr (EBV), touche surtout les jeunes adultes. L'EBV est transmis par la salive et les gouttelettes de sécrétions. Il est aussi l'agent principal de la leucoplasie orale chevelue chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience humaine acquise (sida), du lymphome de Burkitt, du carcinome nasopharyngé, du lymphome post-transplantation et du lymphome immunoblastique des patients atteints de sida.

Caractéristiques cliniques

Une fièvre, des céphalées, un mal de gorge ainsi qu'une éruption maculaire transitoire (plus fréquente à la suite de l'administration inappropriée d'amoxicilline pour l'angine) sont les symptômes principaux de la mononucléose infectieuse. On peut observer des pétéchies sur le palais, palper des adénopathies cervicales et une splénomégalie. Une hépatite bénigne est également possible. Rarement, l'affection se complique d'une rupture splénique, d'une myocardite ou d'une méningite. Un syndrome semblable peut survenir en cas d'infection à cytomégalovirus (CMV), de toxoplasmose ou d'infection aiguë par le VIH.

Examens

Un frottis sanguin montrant des lymphocytes atypiques (T $CD8^+$ activés) suggère fortement une infection par l'EBV. Le test diagnostique de choix est la détection d'anticorps dits hétérophiles puisqu'ils réagissent avec des antigènes d'espèces non apparentées; ils agglutinent des globules rouges de mouton (réaction de Paul et Bunnell) ou des globules rouges de cheval (test MNI). La recherche d'anticorps spécifiques de l'EBV peut être nécessaire lorsque les rares patients suspects de mononucléose infectieuse n'ont pas d'anticorps hétérophiles.

Soins

La plupart des cas ne requièrent aucun traitement. Des corticoïdes sont indiqués en cas de complications neurologiques (encéphalite, méningite), de thrombopénie, d'hémolyse ou de gêne respiratoire causée par des amygdales hypertrophiées.

Infections bactériennes

La plupart des infections bactériennes sont décrites dans le cadre des maladies de système, par exemple le chapitre 17 pour les méningites et le 11 pour les pneumonies.

Borréliose ou maladie de Lyme

La borréliose est une maladie inflammatoire multisystémique causée par le spirochète *Borrelia burgdorferi*; parfois, par d'autres espèces de *Borrelia*. L'infection est propagée par les tiques *Ixodes* à partir de cerfs et d'autres mammifères sauvages. Le pathogène est répandu en Europe et en Amérique du Nord, mais récemment des cas ont été observés en Afrique et Amérique du Sud. L'infection, qui survient dans les zones rurales boisées, est plus fréquente au printemps et en été.

Caractéristiques cliniques

- Le premier stade, 7 à 10 jours après l'infection, est caractérisé par un érythème migrant (EM) autour de la morsure et par des symptômes non spécifiques comme de la fièvre, des céphalées, des myalgies et un malaise général. L'EM est pathognomonique de la maladie de Lyme. Cette éruption érythémateuse peut atteindre 5 à 6 cm en plusieurs jours et former des anneaux ressemblant à une cible de tir à l'arc.
- Au deuxième stade, des semaines ou des mois plus tard, peuvent survenir des troubles neurologiques (méningoencéphalite, neuropathies crâniennes ou généralisées), cardiaques (myocardite, troubles de conduction) ou articulaires.
- Les patients peuvent rester fatigués et souffrir de douleurs musculosquelettiques durant des mois ou des années (forme chronique de la maladie de Lyme) après le traitement de l'épisode aigu, mais on n'a pas la preuve que la cause soit la persistance de l'agent infectieux.

Examens

Le diagnostic peut être posé sur la base des signes cliniques chez un patient ayant fréquenté une zone endémique.

La *sérologie* mettra en évidence des anticorps IgM durant le premier mois, puis des anticorps IgG.

Soins

Au premier stade de la maladie, le traitement de choix est l'amoxicilline ou la doxycycline. À un stade plus tardif, on aura recours à la benzylpénicilline ou à la ceftriaxone par voie intraveineuse. Dans les zones infestées de tiques, à titre préventif, il faut utiliser un répulsif, porter des habits protecteurs et, en cas de morsure, retirer la tique au plus vite.

Leptospirose[MDO]

Cette zoonose est causée par un spirochète à Gram négatif, *Leptospira interrogans*, présent dans l'urine d'animaux. Il peut contaminer une plaie cutanée ou traverser une muqueuse intacte. Les personnes qui travaillent au contact d'animaux ou qui exercent des activités dans un environnement où vivent des rats ou d'autres rongeurs (par exemple des égouts ou un lac) sont plus à risque.

Caractéristiques cliniques

Après une période d'incubation d'environ 10 jours, la phase leptospirémique est caractérisée par de la fièvre, des céphalées, des myalgies et un malaise général. Ensuite, durant la phase dite «immune», la manifestation la plus fréquente est le méningisme. La plupart des patients guérissent alors sans séquelle. Cependant, chez quelques-uns, l'infection peut entraîner une insuffisance rénale ou hépatique, une anémie hémolytique ou un collapsus circulatoire (maladie de Weil).

Examens

Durant la première semaine de la maladie, une *culture du sang ou du LCR* permet l'identification de la bactérie. Celle-ci pourra être détectée dans l'urine durant la deuxième semaine.

La *sérologie* mettra en évidence des anticorps IgM à la fin de la première semaine.

Soins

En cas de maladie bénigne, on prescrit de la doxycycline par voie orale et, dans les cas plus graves, il faut recourir à la pénicilline ou à l'érythromycine par voie intraveineuse. Les complications de la maladie requièrent des traitements spécifiques.

Fièvre au retour d'un voyage

Les voyages intercontinentaux exposent fréquemment à la fièvre, le paludisme étant la cause la plus fréquente lors de déplacements dans les pays tropicaux. L'infestation par *Plasmodium falciparum* peut

être rapidement fatale. Aussi, une fièvre chez ce type de patient doit souvent être considérée comme une urgence. Le tableau 2.3 donne la liste des maladies auxquelles sont exposés les voyageurs revenant des tropiques; dans environ 25 % des cas, la cause n'est pas identifiée. Les affections les plus fréquentes seront décrites en détail plus loin dans le chapitre.

Chez le voyageur, une fièvre hémorragique virale (FHV^{MDO}) est rarement en cause. Elle se manifeste par une forte fièvre et divers autres symptômes avant que ne surviennent des hémorragies cutanées, intestinales ou pulmonaires. En cas de suspicion, le patient doit être immédiatement isolé et le laboratoire chargé des analyses doit être averti du risque de contamination. La fièvre de Lassa et les infections par le virus de Marburg ou d'Ebola surviennent surtout en Afrique subsaharienne, et la fièvre hémorragique de Crimée-Congo en Asie et en Afrique.

Démarche diagnostique

Par l'anamnèse et l'examen clinique, il est possible d'établir un diagnostic qui orientera le choix des examens complémentaires. Il importe bien sûr d'interroger le patient sur ses voyages.

- Une description détaillée des déplacements : dates (pour l'évaluation de la période d'incubation; tableau 2.4), pays visités, séjour en zone rurale (où le risque d'infection est plus grand) ou urbaine, exposition aux vecteurs (moustiques, tiques, mouches, escargots dulcicoles transmetteurs de schistosomes).
- Risque de contamination par du sang ou des aiguilles (transfusion sanguine, intervention chirurgicale, partage d'aiguilles, acupuncture).
- Vaccination et prophylaxie : si le patient a été vacciné récemment contre la fièvre jaune, l'hépatite A et B, une infection par un de ces virus est improbable, car ces vaccins sont très efficaces; le vaccin contre la fièvre typhoïde l'étant moins, cette infection reste possible. Le paludisme doit toujours être envisagé, même chez les personnes qui ont pris des mesures prophylactiques (médicaments antipaludiques et protection contre les moustiques).
- Des antécédents de rapport sexuel non protégé peuvent suggérer un infection aiguë par le VIH (voir plus loin dans ce chapitre) ou par le virus de l'hépatite B (voir chap. 4).

Tableau 2.3. Causes de fièvre après un voyage sous les tropiques

Paludisme	80 % d'infections spécifiques*
Hépatite virale	
Maladie fébrile sans relation avec le voyage à l'étranger	
Dengue	
Infection intestinale (fièvre typhoïde ou paratyphoïde)	
Gastro-entérite	
Rickettsiose	
Leptospirose	
Schistosomiase	
Abcès hépatique amibien	
Tuberculose	
Infection aiguë à VIH	
Autres	

* Y compris les infections respiratoires et urinaires.

Tableau 2.4. Périodes d'incubation pour les infections tropicales

Période d'incubation	Infection
Courte (< 10 jours)	Arbovirus (notamment la dengue), infections bactériennes intestinales, paratyphoïde, peste, typhus, fièvres hémorragiques
Moyenne (10–21 jours)	Paludisme (peut être beaucoup plus longue), fièvre typhoïde (rarement 3–60 jours), typhus des broussailles, fièvre de Lassa, trypanosomiase africaine, brucellose, leptospirose
Longue (> 21 jours)	Hépatite virale, tuberculose, VIH, schistosomiase, abcès hépatique amibien, leishmaniose viscérale, filariose

Examens

Le bilan initial d'un patient fébrile qui a voyagé récemment comprend les examens suivants, des analyses supplémentaires étant décidées en fonction des risques d'exposition et de divers facteurs.

- Hémogramme complet avec formule leucocytaire.
- Tests de la goutte épaisse et du frottis ainsi que la technique rapide des bandelettes pour un diagnostic éventuel de paludisme.
- Biochimie hépatique, glycémie, électrolytes et urée.
- Hémoculture et culture des selles.
- Analyses urinaires par bandelettes, microscopie et culture.
- Radiographie du thorax.
- Prélèvement de sérum en phase aiguë en vue du suivi du titre de certains anticorps.

Paludisme[MDO]

La figure 2.1 montre les zones tropicales et subtropicales où le protozoaire parasite est présent. Chaque année, 500 millions de personnes sont atteintes, entraînant une mortalité de 0,2 % qui, dans les zones endémiques, touche surtout les enfants. Ceux qui survivent acquièrent une immunité significative. Dans les pays particulièrement exposés, la réponse immunitaire exacerbée par des infestations répétées conduit à une splénomégalie importante avec anémie et des taux élevés d'IgM (splénomégalie palustre hyperactive, syndrome de splénomégalie tropicale). Dans ce syndrome, les parasites sont rares ou absents et la maladie répond à un traitement antipaludique prolongé.

Étiologie

Le paludisme est transmis par la morsure de moustiques femelles, anophèles, infectés. Parfois, il est transmis par du sang contaminé (transfusions, équipement contaminé, toxicomanes se partageant des aiguilles d'injection). Rarement, le parasite est transmis par l'importation de moustiques infectés lors de transport aérien (paludisme des aéroports).

Quatre parasites paludiques infestent les humains. *Plasmodium falciparum* est, de loin, le plus dangereux ; les symptômes peuvent passer rapidement d'une fièvre aiguë et de grands frissons à une défaillance grave de plusieurs organes, au coma et à la mort. Traitée avec succès, cette forme de paludisme ne récidive pas. Les autres parasites paludiques, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* causent un syndrome plus bénin. Cependant, les infestations par *P. ovale* et *P. vivax* peuvent comporter des rechutes, et celle due à *P. malariae* peut devenir chronique et persister pendant des mois ou des années.

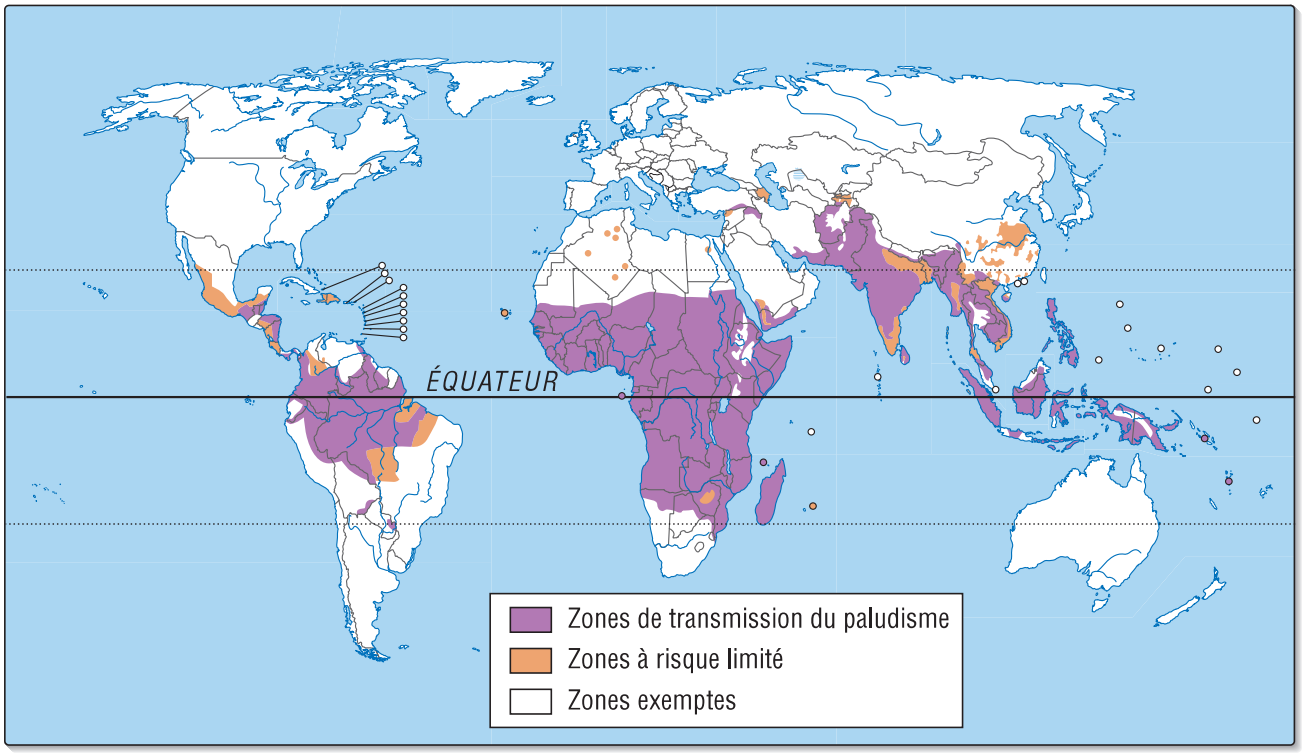


Figure. 2.1. Paludisme – distribution géographique.
(Reproduit à partir du site http : //gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Malaria_2010.png avec l'autorisation de l'Organisation mondiale de la santé.)

Pathogénie

Après avoir été transmis à travers la peau, le parasite, sous forme de sporozoïte, gagne le foie en passant par la circulation sanguine. Là, il prolifère à l'intérieur des hépatocytes et forme des mérozoïtes. Après quelques jours, les hépatocytes infectés se rompent, libérant les mérozoïtes dans le sang où ils infectent les érythrocytes. Ils passent alors par plusieurs stades de développement qui aboutissent à la rupture des globules rouges. Cela conduit à l'anémie et à la libération de pyrogènes responsables de la fièvre. Les hématies infectées par *P. falciparum* adhèrent à l'endothélium des petits vaisseaux et l'occlusion vasculaire qui s'ensuit cause des dommages tissulaires graves dans l'intestin, les reins, le foie et le cerveau. *P. ovale* et *P. vivax* peuvent rester latents dans le foie, ce qui explique les rechutes éventuelles.

Caractéristiques cliniques

La période d'incubation varie :

- 10 à 14 jours pour *P. vivax*, *P. ovale* et *P. falciparum* ;
- 18 jours à 6 semaines pour *P. malariae*.

Le début des symptômes peut être retardé (jusqu'à 3 mois, et même 1 an pour *P. vivax*) en cas d'immunisation partielle ou de chimioprophylaxie. La fièvre peut se manifester brutalement (>40 °C), avec tachycardie et frissons, suivis après quelques heures de sueurs profuses. La crise peut s'accompagner d'anémie et d'hépatosplénomégalie.

L'infection à *P. falciparum* (tableau 2.5) est une urgence médicale car l'état des patients peut se détériorer rapidement. Les formes cliniques suivantes sont reconnues et sont susceptibles de se développer lorsque plus de 1 % des globules rouges sont parasités.

- Le *paludisme cérébral* cause une diminution de la conscience, de la confusion, des convulsions, un coma et finalement la mort. Une hypoglycémie, qui est une complication de paludisme grave, peut se manifester de manière similaire et doit donc être exclue.
- La *fièvre hémoglobinurique* se caractérise par l'émission d'urine de coloration noirâtre, conséquence d'une grave hémolyse intravasculaire.

Examens

Le paludisme est diagnostiqué en général par l'examen microscopique d'un frottis sanguin, ou selon la technique dite de la goutte épaisse. Celle-ci est la plus utile pour le diagnostic, alors que le frottis sert principalement à l'estimation de la proportion de globules rouges parasités ainsi qu'à l'identification de l'espèce en cause. Trois frottis devront être effectués au cours de 48 heures avant que le diagnostic de paludisme ne puisse être exclu. Des tests rapides de détection d'antigènes, applicables au chevet du patient, sont disponibles. En cas de paludisme à *P. falciparum*, afin de détecter des complications éventuelles, on demandera un hémogramme complet, un dosage de l'urée, des électrolytes, des enzymes hépatiques et du glucose sanguin (tableau 2.5).

Soins

Le test parasitologique et la confirmation diagnostique doivent précéder le traitement antipaludique, sauf dans les contrées rurales éloignées.

Paludisme non compliqué

Le paludisme non compliqué, c'est-à-dire sans signes de défaillance d'un organe vital (clinique ou résultats de laboratoire) et avec une proportion de parasites

Tableau 2.5. Symptômes possibles du paludisme à *P. falciparum*

Système nerveux central	Conscience diminuée, convulsions
Reins	Fièvre hémoglobinurique, oligurie, urémie (nécrose tubulaire aiguë)
Sang	Anémie (hémolyse, dysérythropoïèse), coagulation intravasculaire disséminée, saignements, par exemple hémorragies rétiniennes
Voies respiratoires	Tachypnée, syndrome de détresse respiratoire aiguë
Métabolisme	Hypoglycémie (particulièrement chez les enfants), acidose métabolique
Tractus gastro-intestinal	Diarrhée, jaunisse, rupture splénique
Autres	Hyperpyrexie, choc et septicémie à bactéries à Gram négatif

< 2 % doit être traité par des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA ou ACT pour *artemisinin-based combination therapies*) en cas d'infestation par *P. falciparum* et par *P. vivax* dans les régions où ce dernier résiste à la chloroquine (Indonésie, Papouasie-Nouvelle-Guinée, Timor oriental et d'autres parties de l'Océanie) (tableau 2.6). Les polythérapies sont préférables aux monothérapies. Si nécessaire, on prescrira des antipyrétiques comme l'aspirine et le paracétamol. Des perfusions peuvent être nécessaires pour corriger la déshydratation ou traiter un choc.

Tableau 2.6. Traitement du paludisme non compliqué chez l'adulte

Type de paludisme	Traitement oral
Non falciparum	Chloroquine : 600 mg puis 300 mg à 6, 24 et 48 heures
	ou
	ACT, sauf artésunate (AS) + sulfadoxine–pyriméthamine (SP), pour un paludisme à *P. vivax* résistant à la chloroquine
P. falciparum	**En première ligne, ACT plus primaquine en dose unique (0,75 mg/kg)**
	a) Artéméther plus luméfantrine (Riamet®) : 4 comprimés deux fois par jour durant 3 jours
	ou
	b) AS, 4 mg/kg/jour plus soit amodiaquine (10 mg/kg/jour), soit méfloquine (8,3 mg/kg/jour), soit SP (25/1,25 mg/kg au jour 1)
	ou
	c) Dihydroartémisinine (4 mg/kg/jour) plus pipéraquine (18 mg/kg/jour)
Pour *P. vivax* et *P. ovale*, après le traitement de l'infection aiguë, pour éradiquer les kystes hépatiques	
	Primaquine orale*(15 mg base/jour pour *P. ovale*, 30 mg/jour pour *P. vivax*) durant 14 jours

Les doses de chloroquine sont données pour le médicament de base.
* Il faut d'abord rechercher une déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (voir fig. 5.2). La primaquine est contre-indiquée en cas de déficience grave. Si la déficience est faible à modérée, la posologie sera de 0,75 mg de la forme de base/kg de poids une fois par semaine durant 8 semaines.
ACT : associations thérapeutiques à base d'artémisinine.

Paludisme grave à *P. falciparum*

Le paludisme grave à *P. falciparum* (en présence d'une des complications reprises dans le tableau 2.5) est une urgence médicale pouvant nécessiter une hospitalisation dans une unité de soins intensifs (USI) ainsi que la consultation d'un centre de référence antipaludique.

- Artésunate parentéral, 2,4 mg/kg IV ou IM, administré au moment du diagnostic (temps 0), puis à 12 heures et 24 heures, ensuite une fois par jour jusqu'à ce que le patient soit capable de tolérer un médicament oral, et compléter le traitement par une cure d'ACT (tableau 2.6).
- Si l'artésunate n'est pas disponible, de la quinine sera perfusée en 4 heures à raison d'une dose d'attaque de 20 mg/kg dans 5 % de glucose, puis à raison de 10 mg/kg durant 4 heures toutes les 8 heures en association avec de la doxycycline, 200 mg/jour durant 7 jours. Si le patient prenait déjà de la quinine ou de la méfloquine à titre prophylactique, la dose d'attaque peut être omise. Lorsque l'état du patient sera devenu stable et s'il répond bien au traitement, on pourra passer à la quinine orale.
- Dans les zones rurales reculées de certains pays d'Afrique et d'Asie, l'artésunate est administré par voie rectale aux patients suspectés de paludisme grave avant qu'ils ne soient adressés à un établissement sanitaire pour un traitement définitif. Dans ces circonstances, l'artésunate ou la quinine sont aussi utilisés par voie intramusculaire.

En cas d'hypoglycémie, du glucose sera administré par voie intraveineuse. Des convulsions nécessiteront un recours aux benzodiazépines. Une dialyse précoce s'impose si la fonction rénale se détériore de manière aiguë et une ventilation sous pression positive sera indiquée pour les patients atteints d'œdème pulmonaire d'origine non cardiaque.

Prévention et contrôle

Une prévention efficace du paludisme comprend les éléments suivants (réunis sous le sigle ABC).

- Avoir conscience du risque (A*wareness of risk*).
- Éviter les piqûres (B*ite avoidance*) – utiliser des répulsifs, imprégner ses vêtements de perméthrine, ainsi que la moustiquaire de la chambre à coucher.
- Chimioprophylaxie.

Avant de voyager dans une région où le paludisme est endémique, du fait des changements survenant dans la résistance du parasite, il faut s'informer à propos de la chimioprophylaxie. Des informations détaillées peuvent être trouvées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) ou dans des centres de conseils aux voyageurs. La prophylaxie n'assure pas une protection sans faille. La prise du médicament doit commencer au moins 1 semaine avant le départ et continuer sans interruption durant 4 semaines après le retour. Il faut, en effet, atteindre une concentration suffisante du médicament avant l'arrivée dans le pays à risque et pouvoir détecter, avant le départ, d'éventuels effets secondaires. La poursuite du traitement après le retour se justifie par le risque d'une infection contractée le dernier jour de la période d'exposition. En raison de la prévalence étendue de *P. falciparum* résistant à la chloroquine, pour de nombreux voyageurs, la méfloquine (250 mg chaque semaine) est la meilleure forme de prophylaxie. Le Malarone® (proguanil/atovaquone) ou la doxycycline sont d'autres options.

Dengue

Les virus responsables de la dengue (famille des *Flaviridae*) sont transmis aux humains par des piqûres d'un moustique femelle infecté, *Aedes aegypti*. En Asie, en Afrique et en Amérique latine, ils sont une cause fréquente de fièvre pouvant être fatale. Après une incubation de 5 à 6 jours, les symptômes se manifestent brusquement sous forme de fièvre, céphalées, douleur rétro-orbitaire, forte myalgie et souvent d'une éruption cutanée. La fièvre hémorragique de la dengue est une forme grave avec thrombopénie et saignements spontanés. Si des troubles circulatoires (hypotension, tachycardie, perfusion périphérique déficiente) s'y ajoutent, on parle de syndrome de choc lié à la dengue. Le diagnostic durant la phase aiguë repose sur la détection du virus par culture cellulaire ou par RT-PCR (*reverse transcriptase PCR*), ou sur la mise en évidence de certains de ses composants (NS1, ou *non structural protein*) présents dans le sang. Le traitement, essentiellement de soutien, requiert en particulier une réhydratation adéquate.

Schistosomiase

La schistosomiase est pratiquement confinée à l'Afrique subsaharienne et du Sud. Les voyageurs qui pratiquent des sports nautiques dans le lac Malawi sont particulièrement exposés. Les symptômes aigus sont plus fréquents chez les personnes non immunisées, comme les voyageurs. La pénétration du parasite à travers la peau peut causer localement une éruption papulaire et prurigineuse (« démangeaison du nageur »). La migration du parasite dans les poumons et la circulation hépatique 3 à 4 semaines après l'infection peuvent causer de la fièvre, des arthralgies et une toux sèche (fièvre de Katayama). Les complications chroniques d'une infestation à *Shistosoma* ne surviennent habituellement que dans les zones endémiques où le parasite pullule (voir tableau 2.10).

Fièvre entérique[MDO]

Les fièvres typhoïde et paratyphoïde sont causées respectivement par *Salmonella typhi* et *S. parathyphi* (types A, B et C). Les humains constituent le seul réservoir infectieux et la contamination est féco-orale. La période d'incubation est de 10 à 14 jours.

Caractéristiques cliniques

La maladie débute de manière insidieuse par une fièvre intermittente, des céphalées et une toux sèche. Au cours de la deuxième semaine, une éruption maculopapulaire érythémateuse (« taches rosées ») se développe sur la partie supérieure de l'abdomen et sur le thorax. On palpe alors une splénomégalie, des adénopathies cervicales et une hépatomégalie. Une diarrhée peut se manifester. Les complications qui surviennent habituellement durant la troisième semaine sont : pneumonie, méningite, cholécystite aiguë, ostéomyélite, perforation intestinale et hémorragie. La guérison survient à la quatrième semaine.

Examens

Le diagnostic requiert la culture de *S. typhi* ou de *S. paratyphi*. Les micro-organismes peuvent être trouvés dans le sang, les selles ou l'urine selon le

stade de la maladie auquel le patient consulte. Lorsque le diagnostic est douteux, des cultures de moelle osseuse peuvent s'avérer positives même après le début de l'antibiothérapie. L'hémogramme montre une leucopénie non spécifique.

Soins et prévention

Le traitement repose sur la ciprofloxacine orale, 500 mg deux fois par jour durant 7 à 14 jours. Les infections contractées dans le sous-continent indien, le Moyen-Orient et l'Asie du Sud-Est peuvent résister à la ciprofloxacine, qu'il faut remplacer alors par l'azithromycine, 500 mg par jour durant 7 jours. Des cultures urinaires et fécales, répétées et négatives, témoigneront de l'élimination de la bactérie. Quelques patients peuvent devenir des porteurs chroniques, le foyer infectieux étant localisé dans la vésicule biliaire. Dans ce cas, une antibiothérapie prolongée est indiquée. L'administration d'un vaccin inactivé par injection ou atténué par voie orale protège partiellement.

Entérocolite

D'autres espèces de *Salmonella* (*S. cholerasuis* et *S. enteretidis*) causent des infections qui guérissent spontanément. Elles se manifestent par de la diarrhée et des vomissements (tableau 2.7). Ce sont en général les agents de la diarrhée du voyageur.

Gastro-entérite et intoxication alimentaire[MDO]

La plupart des cas de diarrhée aiguë (durant moins de 14 jours) avec ou sans vomissement sont dus à une infection gastro-intestinale bactérienne, virale ou à protozoaires. Tous les cas de

Tableau 2.7. Mécanismes pathogéniques des gastro-entérites bactériennes selon la localisation de l'infection

Pathogénie	Mode d'action	Tableau clinique	Exemples
Adhérence à la muqueuse	Effacement des villosités	Diarrhée aqueuse modérée	*E. coli* entéropathogène (EPEC)
			E. coli entéroagrégant (EAggEC)
			E. coli diffusément adhérent (DAEC)
Invasion de la muqueuse	Pénétration + destruction de la muqueuse	Diarrhée sanglante	*Shigella* spp.
			Campylobacter spp.
			E. coli entéro-invasif (EIEC)
Production de toxine			
Entérotoxine	Sécrétion liquide sans lésion de la muqueuse	Diarrhée aqueuse profuse	*Vibrio cholerae*
			Salmonella spp.
			Campylobacter spp.
			E. coli entérotoxinogène (ETEC)
			Bacillus cereus
			S. aureus producteur d'entérotoxine B
			Chlostridium perfringens type A
Cytotoxine	Lésion de la muqueuse	Diarrhée sanglante	*Salmonella* spp.
			Campylobacter spp.
			E. coli entérohémorragique (EHEC)

gastro-entérite ne sont pas des intoxications alimentaires, car les pathogènes n'ont pas toujours la nourriture ou la boisson comme origine. Par exemple, l'infection par *C. difficile* est une complication d'antibiothérapie (voir ci-dessous). Les personnes les plus exposées sont les nourrissons et les jeunes enfants, les personnes âgées, les voyageurs (principalement dans les pays en développement), les sujets immunodéprimés et ceux dont la sécrétion gastrique est diminuée (par exemple les patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons ou ceux qui sont atteints d'anémie pernicieuse). Une gastro-entérite virale est une cause fréquente de diarrhée et de vomissement chez les jeunes enfants. Les infestations helminthiques intestinales sont rares dans les pays occidentaux, mais elles sont relativement communes dans les pays en développement.

Les diarrhées d'origine bactérienne, qui relèvent de trois mécanismes, aboutissent à deux types de syndrome clinique : une diarrhée aqueuse ou une diarrhée sanglante, par exemple la dysenterie (tableau 2.7).

Le (tableau 2.8) résume les caractéristiques cliniques, notamment le symptôme principal associé au pathogène responsable de l'intoxication alimentaire. La listériose (infection par *Listeria monocytogenes*) est associée à la salade de chou contaminée, à des fromages à pâte molle non pasteurisés et à d'autres aliments emballés et réfrigérés. La complication la plus grave de la listériose est une méningite, qui peut survenir chez le nouveau-né et chez les adultes immunodéprimés. L'hépatite A (voir chap. 4) et l'infection par *Toxoplasma gondii* (voir plus loin) sont aussi contractées à partir de nourriture contaminée, mais leurs effets principaux se manifestent en dehors de l'intestin.

Tableau 2.8. Symptôme gastro-intestinal principal chez des adultes immunocompétents en fonction de la nature des pathogènes d'origine alimentaire[MDO]

	Micro-organisme	Source/support	Période d'incubation	Diagnostic	Rétablissement
Vomissement	*S. aureus*	Aliment préparé (par exemple un sandwiche)	2–4 h	Habituellement clinique pour tous les pathogènes	< 24 h
	Bacillus cereus	Riz, viande	1–6 h		2–3 jours
	Norovirus	Mollusques, aliment préparé	24–48 h		2–3 jours
Diarrhée aqueuse	*Clostridium perfringens*	Tous ces pathogènes par un aliment ou une boisson contaminée	8–22 h	Culture des selles	2–3 jours
	E. coli entérotoxinogène (ETEC)		24 h		1–4 jours
	Virus entériques		Variable		Variable
	Cryptosporidium parvum et *C. hominis*		5–28 jours		7–14 jours
	Cyclospora cayetanensis		7 jours		Semaines ou mois
	Yersinia enterocolitica		2–14 h		1–22 jours
	Vibrio cholerae		Heures – 6 jours		2–3 jours

(*suite*)

Tableau 2.8. Suite

	Micro-organisme	Source/support	Période d'incubation	Diagnostic	Rétablissement
Diarrhée sanglante (dysenterie)	*Campylobacter jejuni*	Bovins et volaille – viande et lait	48–96 h	Culture des selles	3–5 jours
	Salmonelle non typhoïde	Bovins et volaille – œufs et viande	12–48 h		3–6 jours (peut aller jusqu'à 2 semaines
	E. coli entérohémorragique (habituellement, sérotype 0157 : H7)*	Bovins – viande et lait	12–48 h		10–12 jours
	Shigella spp.	Aliment ou boisson contaminés	24–48 h		7–10 jours
	Vibrio parahaemolyticus	Fruits de mer contaminés	2–48 h		1–12 jours
Manifestations non gastro-intestinales	*Chlostridium botulinum*	Environnement – aliment en bocal ou en conserve	18–24 h	Toxine dans l'aliment ou dans les selles	10–14 jours
	Paralysie due au blocage neuromusculaire				
	Listeria monocytogenes	Aliment contaminé malgré son emballage et sa réfrigération	Jusqu'à 6 semaines	Culture du LCR	Variable
	Méningite				

* Il est vital de suspecter au moindre signe une infection à *E. coli* 0157 en cas de gastro-entérite car celui-ci peut causer de graves complications. Entre 1 et 15 % des cas se compliquent d'un syndrome urémique et hémolytique (lésion rénale aiguë, anémie hémolytique, thrombopénie). Les antibiotiques sont contre-indiqués en cas d'infection par *E. coli* 0157.

La plupart des infections responsables de diarrhée guérissent spontanément. La recherche d'œufs et de parasites par culture et microscopie des selles (trois prélèvements seraient nécessaires, car l'excrétion est intermittente) ainsi que le test de détection de la toxine de *C. difficile* ne sont habituellement pas nécessaires sauf dans les groupes suivants : les immunodéprimés, les personnes qui souffrent d'une maladie intestinale inflammatoire (s'agit-il d'une poussée de la maladie ou d'une infection intercurrente ?), certains professionnels de l'alimentation, les patients souffrant de diarrhée sanglante, de diarrhée persistante (> 7 jours, possibilité de *Giardia*, de *Cryptosporidium*, de *Cyclospora*) ou de symptômes graves (fièvre, déshydratation), les personnes qui ont été hospitalisées récemment ou qui viennent de suivre une antibiothérapie. Le traitement des patients souffrant de diarrhée aiguë consiste en une réhydratation adéquate avec prise d'agents ralentisseurs du transit comme le lopéramide (sauf chez ceux atteints de diarrhée sanglante ou de fièvre). Une antibiothérapie n'est pas nécessaire dans la plupart des cas puisque, habituellement, la maladie guérit spontanément. On évite les antibiotiques chez les patients chez qui l'on suspecte une infection entérohémorragique à *E. coli* ou chez qui elle est avérée, car ils peuvent aggraver le risque de syndrome urémique et hémolytique. En cas de symptômes graves ou de diarrhée sanglante et en attendant les résultats de l'analyse des selles, on prescrira une antibiothérapie empirique, par exemple de la ciprofloxacine et du métronidazole.

Chlostridium difficile

Anatomie pathologique et caractéristiques cliniques

C. difficile peut être cultivé à partir des selles de 3 % d'adultes en bonne santé et chez un tiers des personnes hospitalisées. La plupart des patients porteurs restent asymptomatiques. La maladie se manifeste lorsque la flore intestinale normale (microbiote) est altérée, habituellement à la suite d'une antibiothérapie qui crée un environnement favorable à la prolifération de *C. difficile*. Une infection par des souches toxinogènes de *C. difficile* cause une inflammation du côlon et de la diarrhée par libération des toxines A et B, qui induisent, dans les cellules intestinales, l'expression de cytokines comme l'IL-8 (chimiokines attirant les neutrophiles), causent la perte de la fonction de barrière et déclenchent la mort cellulaire par apoptose. Il se forme une ulcération épithéliale focale et un exsudat inflammatoire qui apparaît comme une pseudomembrane à l'endoscopie. Le tableau clinique va d'une diarrhée bénigne à un syndrome grave pouvant être létal, avec diarrhée profuse, douleur abdominale et mégacôlon toxique.

Le diagnostic est posé par mise en évidence des toxines A et B dans les échantillons de selles (les résultats peuvent être faussement négatifs) ou par l'aspect caractéristique des pseudomembranes à l'endoscopie.

Soins

Traitement de l'épisode aigu

Le traitement consiste à prévenir une infection croisée (il faut isoler les patients hospitalisés dans une chambre à part, utiliser des gants et blouses jetables pour le personnel en contact avec le patient, se laver les mains à l'eau et au savon avant et après tout contact avec le malade), arrêter l'antibiothérapie en cause lorsque c'est possible et traiter avec du métronidazole oral (500 mg trois fois par jour) durant 10 à 14 jours. Pour les cas graves, on pourra recourir à la vancomycine (125 mg quatre fois par jour). Une maladie récurrente (récidive de diarrhée après une première guérison de l'infection) survient dans 15 à 35 % des cas et est habituellement traitée par des doses régressives et pulsées de vancomycine. Lorsque la maladie est réfractaire, particulièrement si elle s'avère grave, les options thérapeutiques sont les suivantes : une augmentation des doses de la vancomycine orale (jusqu'à 500 mg quatre fois par jour), administrer la vancomycine sous forme de lavement, recourir à la rifampicine, aux immunoglobulines intraveineuses (400 mg/kg) ou parfois à une colectomie, mais qui n'est pas sans risque ; la mortalité post-opératoire est élevée.

Prévention de l'infection par *C. difficile*

La prévention consiste à éviter une infection croisée (voir ci-dessus) et à limiter les antibiothérapies excessives et inappropriées (éviter les agents à large spectre, utiliser des cures de courte durée restant efficaces, éviter l'administration intraveineuse des antibiotiques et recourir à une dose unique d'antibiotique en prophylaxie chirurgicale).

Diarrhée du voyageur

C'est une des affections les plus répandues dont les voyageurs internationaux sont victimes ; selon le pays visité, sa fréquence varie entre 20 et 50 %. Le risque est plus élevé chez les personnes qui voyagent dans des régions ou l'hygiène en matière de nourriture et de boissons laisse à désirer.

Caractéristiques cliniques

La diarrhée (sanglante ou pas) peut s'accompagner de crampes abdominales, de fièvre, de nausées et de vomissements. Sans traitement, ces symptômes disparaissent habituellement en quelques jours. Si la maladie se prolonge pendant plusieurs semaines, il faut penser à la possibilité d'une parasitose par un protozoaire (tableau 2.9).

Traitement et prévention

Afin de réduire le risque d'infection, il faut conseiller aux voyageurs de boire de l'eau en bouteille, d'éplucher les fruits avant de les manger et d'éviter les salades, leur contenu pouvant avoir été lavé avec de l'eau contaminée. Pour la plupart des voyageurs, une prophylaxie antibiotique à la

Tableau 2.9. Causes de la diarrhée du voyageur

Bactéries – 70–90 % des cas	*E. coli* (entérotoxinogène)
	E. coli (entéroagrégant)
	Shigella spp.
	Salmonella spp.
	Campylobacter jejuni
	Aeromonas et *Plesimonas* spp.
	Vibrio cholerae
Virus – 10 %	Rotavirus
	Norovirus*
Protozoaires – < 5 %	*Giardia intestinalis*
	Entamoeba histolytica
	Cryptosporidium parvum
	Cyclospora cayetanensis

Note : dans près de 10 % des cas, plusieurs pathogènes sont en cause.
* Cause fréquente d'épidémies de diarrhée, notamment lors de croisières ou dans des centres de vacances.

ciprofloxacine n'est pas indiquée, mais elle l'est lorsque le voyage est vital ou lorsqu'une maladie sous-jacente risque d'être aggravée par une diarrhée, notamment chez des patients porteurs d'une iléostomie, qui sont immunodéprimés ou atteints d'une maladie rénale chronique.

Le traitement de la diarrhée du voyageur est symptomatique ; il consiste en réhydratation et prescription d'un antidiarrhéique comme le lopéramide. Si les symptômes sont relativement graves (fièvre, ténesme, diarrhée sanglante), on peut recourir à une antibiothérapie empirique, après prélèvement d'un échantillon fécal. Dans la plupart des cas, on utilise une fluoroquinolone, comme la ciprofloxacine (500 mg deux fois par jour durant 1 à 3 jours selon les symptômes). La rifaximine (un dérivé de la rifamycine, mais moins résorbable) est recommandée dans les régions où *E. coli* prédomine, et l'azithromycine est utilisée de plus en plus en raison de la résistance croissante de *Campylobacter* aux fluoroquinolones. En cas de diarrhée persistante, une coloscopie avec biopsie est parfois nécessaire, notamment lorsqu'un diagnostic autre que la diarrhée des voyageurs, par exemple une maladie intestinale inflammatoire, est probable. Parfois, après une diarrhée du voyageur, un syndrome de l'intestin irritable (voir chap. 3) peut se développer.

Amibiase[MDO]

Une amibiase est causée par un protozoaire, *Entamoeba histolytica*. L'infection peut survenir partout dans le monde, mais l'incidence est beaucoup plus élevée sous les tropiques ou dans les régions subtropicales. Le parasite se transmet directement de personne à personne ou par ingestion de kystes présents dans de la nourriture ou une boisson contaminées.

Caractéristiques cliniques

Amibiase intestinale (dysenterie amibienne)

E. histolytica envahit l'épithélium du côlon, ce qui entraîne une nécrose tissulaire et des ulcérations. Celles-ci peuvent s'approfondir et s'étendre sous la muqueuse pour former des ulcères typiques en col de bouteille. Le tableau clinique va de la diarrhée sanglante modérée à une colite fulminante, avec le risque d'une dilatation toxique, d'une perforation et d'une péritonite. Un amœbome (masse inflammatoire fibrotique) peut se développer, fréquemment dans le cæcum ou la région rectosigmoïdienne ; il peut saigner, causer une obstruction ou une intussusception et être pris pour un carcinome.

Abcès amibien hépatique

Un abcès amibien hépatique (souvent isolé et situé dans le lobe droit) se développe lorsque les parasites traversent la paroi intestinale et entrent dans la veine porte et passent ainsi dans le foie. L'hépatomégalie est sensible, la fièvre est oscillante et le malaise général est profond. Les antécédents de colite sont parfois absents.

Examens

Sérologie

La sérologie met en évidence des anticorps anti-amibiens dans 90 % des cas d'abcès hépatique et dans 60 à 70 % des cas de colite active.

- *Colite.* En cas de colite, l'examen microscopique d'un échantillon fécal frais ou de l'exsudat colique recueilli au cours d'une sigmoïdoscopie montre des trophozoïtes, qui contiennent des globules rouges. Par des techniques moléculaires, il est possible de distinguer *E. histolytica* d'*E. dispar*, qui n'est pas pathogène, mais qui a un aspect identique

et est fréquemment détecté dans les selles de personnes vivant dans les zones très contaminées.

- *Abcès hépatique*. Un abcès hépatique doit être envisagé lorsque le taux sérique de phosphatase alcaline est élevé. L'échographie du foie ou une tomodensitométrie confirmera la présence de l'abcès.

Diagnostic différentiel

Il faut distinguer une colite amibienne d'autres causes de diarrhée sanglante : maladie inflammatoire intestinale, dysenterie bacillaire due à *E. coli*, *Campylobacter* spp. ou salmonelles et, rarement, colite pseudomembraneuse. Un abcès hépatique amibien doit être distingué d'un abcès pyogène et/ou d'un kyste hydatique.

Soins

- *Colite* – métronidazole oral, 800 mg trois fois par jour durant 5 jours, puis un amœbicide de contact comme le furoate de diloxanide pour éliminer les parasites de la lumière intestinale.
- *Abcès hépatique* – métronidazole, 500 mg trois fois par jour durant 5 jours. Un gros abcès tendu peut nécessiter un drainage percutané sous guidage échographique.

Contrôle et prévention

Il faut surtout amplifier les mesures d'hygiène personnelle et améliorer la qualité de l'eau. Les voyageurs ne devraient boire que de l'eau en bouteille. Une chimioprophylaxie individuelle n'est pas conseillée car le risque de contamination est faible. On ne dispose pas de vaccin efficace.

Shigellose (dysenterie bacillaire)[MDO]

La shigellose est une infection intestinale aiguë qui guérit spontanément. Elle est répandue dans le monde entier, mais elle est plus fréquente dans les pays tropicaux et dans les régions où l'hygiène est médiocre. La transmission est de type féco-oral. Les quatre espèces de *Shigella* (*S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* et *S. sonnei*) envahissent la muqueuse intestinale et l'endommagent (tableau 2.8). Certaines souches de *S. dysenteriae* sécrètent une toxine qui entraîne de la diarrhée. Le diagnostic différentiel porte sur les autres causes de diarrhée sanglante (voir plus haut). L'aspect sigmoïdoscopique peut être semblable à celui d'une maladie inflammatoire intestinale. La ciprofloxacine orale, 500 mg deux fois par jour, est le traitement de choix.

Choléra[MDO]

Le choléra est causé par un bacille à Gram négatif, *Vibrio cholerae* (tableaux 2.7 et 2.8). L'infection est fréquente dans les pays tropicaux et subtropicaux, dans les zones sans hygiène. Le germe est transmis par voie féco-orale, le plus souvent par ingestion d'eau contaminée par les selles d'individus infectés. Il n'y a pas de réservoir animal connu.

Physiopathologie et caractéristiques cliniques

Après s'être attaché à l'épithélium de l'intestin grêle et l'avoir colonisé, *V. cholerae* produit son facteur le plus virulent, la toxine cholérique. Celle-ci se lie à un récepteur de la surface des entérocytes (monosialoganglioside G^1), qui active l'AMP cyclique. L'augmentation de l'AMPc mobilise des éléments intermédiaires (par exemple des protéine kinases et le Ca^{2+}), qui agissent alors sur la membrane apicale et déclenchent la sécrétion de l'ion chlorure (avec de l'eau) et inhibent l'absorption du sodium et des chlorures. La conséquence est une sécrétion massive de liquide isotonique dans la lumière intestinale. La toxine cholérique augmente également la libération de sérotonine à partir des cellules entérochromaffines intestinales, ce qui amplifie l'activité sécrétoire et la diarrhée. Des entérotoxines supplémentaires de *V. cholerae* pouvant contribuer à l'effet pathogène ont été décrites. La diarrhée aqueuse profuse (selles semblables à de l'eau de riz) peut aboutir à de la déshydratation, à de l'hypotension et à la mort.

Soins

Le traitement vise à une réhydratation efficace, surtout par voie orale. Dans les cas sévères, on doit recourir à des perfusions intraveineuses. Le mode d'action des solutions de réhydratation orale repose sur un mécanisme d'absorption du sodium dépendant du glucose, non lié à l'AMPc et donc non

affecté par la toxine cholérique. La solution recommandée par l'Organisation mondiale de la santé contient du sodium (75 mmol/l) et du glucose (75 mmol/l), ainsi que du potassium, du chlorure et du citrate. Les régimes à base de céréales contiennent notamment du riz cuit. Une dose unique de 1 g d'azithromycine contribue à éradiquer l'infection, tarit l'émission de selles et raccourcit la durée de la maladie.

Prévention et contrôle

L'hygiène et des mesures sanitaires correctes constituent les moyens les plus efficaces pour prévenir l'infection. Des vaccins oraux, inactivés ou atténués, sont recommandés lors d'épidémies réelles ou menaçantes.

Giardiose

Giardia intestinalis est un protozoaire flagellé répandu dans le monde entier, mais qui est plus fréquent dans les pays en développement. Il est une des causes de la diarrhée du voyageur et peut occasionner des symptômes prolongés (voir plus loin).

Caractéristiques cliniques

Les symptômes sont la conséquence de lésions de l'intestin grêle qui, dans les cas graves, peuvent aller jusqu'à l'atrophie subtotale des villosités. La diarrhée s'accompagne de nausées, de douleur et distension abdominales, avec malabsorption et stéatorrhée dans certains cas. Des infections répétées chez les enfants peuvent aboutir à un retard de croissance.

Examens

Le traitement est souvent administré alors que le diagnostic n'est encore que suspecté. Si nécessaire, celui-ci reposera sur la mise en évidence de kystes dans les selles (mais un examen négatif n'exclut pas le diagnostic), ou de parasites dans le produit d'aspiration duodénal ou une biopsie.

Soins

Une dose journalière unique de 2 g de métronidazole durant 3 jours guérira la plupart des infections; certains patients nécessitent deux à trois cures. D'autres médicaments sont le tinidazole, la mépacrine et l'albendazole.

Infestations helminthiques

Les helminthes, ou vers, qui infectent les humains appartiennent à trois classes (tableau 2.10). En France, seules trois espèces sont communément rencontrées : *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides* et *Taenia saginata*. D'autres espèces existent dans les contrées tropicales et subtropicales et peuvent être importées en France. Une augmentation du nombre d'éosinophiles dans le sang (éosinophilie) survient à un certain stade dans presque toutes les infestations helminthiques.

Infections sexuellement transmissibles

Les infections sexuellement transmissibles (IST) restent endémiques dans toutes les sociétés, et le spectre des maladies transmises par activité sexuelle continue à s'élargir. Les trois symptômes les plus fréquents sont :

- écoulement urétral (voir ci-dessous);
- ulcères génitaux (voir ci-dessous);
- écoulement vaginal – celui-ci est causé par *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* et herpès simplex. Une vaginite bactérienne entraîne également un écoulement vaginal, mais elle n'est pas considérée comme une IST. Elle survient lorsque les lactobacilles saprophytes du vagin sont remplacés par une flore mixte de *Gardnerella vaginalis* et des anaérobies; les écoulements sont alors nauséabonds. La rétention d'un tampon, un irritant chimique, des polypes cervicaux ou un cancer peut également être responsable d'écoulements vaginaux.

Les IST qui sévissent surtout sous les tropiques sont le chancre mou (causé par *Haemophilus ducryei*), la donovanose (*Klebsiella granulomatis*) et le lymphogranulome vénérien (*Chlamydia trachomatis* types LGV 1, 2 et 3). Elles se manifestent par une ulcération génitale et des adénopathies inguinales.

La démarche thérapeutique pour toutes les IST comprend les mesures suivantes :

- un diagnostic correct et un traitement poussé;
- la recherche d'autres IST, notamment le VIH et les virus d'hépatite;

Tableau 2.10. Liste des principales maladies intestinales causées par des helminthes (vers parasites)

	Helminthe	Manifestations cliniques	Diagnostic	Traitement optimal
Nématodes (vers ronds)				
Intestin grêle	*Strongyloides stercoralis*	Dermatite localisée au site de pénétration cutanée, diarrhée, malabsorption, maladie disséminée. Les symptômes peuvent persister en raison de l'auto-infection	Larves dans les selles fraîches, détection d'anticorps sériques spécifiques (sérologie)	Tiabendazole
	Ankylostome : *Ancylostoma duodenale, Necator americanus*	Dermatite localisée au site de pénétration cutanée, nausée, douleur épigastrique, anémie ferriprive	Détection des œufs dans les selles	Mébendazole
	Nématode (ver rond) : *Ascaris lumbricoides*	Souvent asymptomatique. Vomissement, malaise abdominal, anorexie, obstruction intestinale. Éosinophilie pulmonaire après migration dans les poumons	Détection des œufs dans les selles	Lévamisole
	Trichinella spiralis	Douleur abdominale et diarrhée. Les larves pénètrent dans la paroi intestinale et envahissent les muscles striés, suscitant ainsi de la douleur	Sérologie, biopsie musculaire	Albendazole
	Toxocara canis	Traverse la paroi intestinale pour gagner les poumons (bronchospasme), le foie (hépatomégalie), le cœur, le cerveau et les yeux	Sérologie	Albendazole
Côlon	Trichocéphale : *Trichuris trichiura*	Souvent asymptomatique. Des lésions de la muqueuse peuvent causer des diarrhées sanglantes	Détection des œufs dans les selles	Pamoate de pyrantel
	Oxyure : *Enterobius vermicularis*	Prurit anal	Appliquer du ruban adhésif sur le périnée et identifier les œufs	Mébendazole
Maladie hydrique	*Schistosoma* spp.	Les œufs du parasite, libérés dans l'urine ou les selles, éclosent au contact de l'eau avant d'infecter des escargots dulcicoles. Ceux-ci libèrent des cercaires qui pénètrent dans la peau humaine (causant la dermatite du baigneur). Les vers migrent dans les veines pelviennes et la vessie (*S. haematobium*), causant de l'hématurie, une hydronéphrose, une insuffisance rénale. *S. mansoni* et *S. japonicum* migrent dans les veines mésentériques et l'intestin, causant de la diarrhée sanglante, des strictions intestinales, de la fibrose hépatique et de l'hypertension portale	Détection des œufs dans l'urine, les selles ou dans une biopsie rectale. Sérologie	Praziquantel

(*suite*)

Tableau 2.10. Suite

	Helminthe	Manifestations cliniques	Diagnostic	Traitement optimal
Nématodes (vers ronds)				
Maladie alimentaire	Distomatose hépatique (*Chlonorchis sinensis, Opisthorchis felineus, O. viverrini*)	Cholangite, carcinome biliaire	Œufs dans les selles décelables par microscopie	Praziquantel
	Fasciola hepatica			Triclabendazole
	Distomatose pulmonaire (*Paragonimus*)	Fièvre, toux, hémoptysie	Œufs dans les expectorations et dans les selles	Praziquantel
Cestodes (ténias)				
	Taenia saginata	La contamination se produit par ingestion de viande bovine insuffisamment cuite. Douleur abdominale et malabsorption	Détection des œufs dans les selles par microscopie	Praziquantel
	Taenia solium	La contamination se produit par ingestion de viande porcine insuffisamment cuite. Les larves pénètrent dans la paroi intestinale et causent une maladie systémique impliquant la peau, les muscles squelettiques et le cerveau (convulsions, signes focaux)	Sérologie, mise en évidence des kystes dans le muscle ou le cerveau par radiographie, TDM ou IRM	Albendazole
	Echinococcus granulosus	Maladie hydatique contractée par ingestion de viande bovine (mouton, viande bovine) contaminée par des œufs excrétés par des chiens. De grands kystes se développent dans le foie, les poumons et le cerveau. Réactions anaphylactiques si le contenu d'un kyste est libéré	L'échographie, la TDM et l'IRM montrent des kystes et des vésicules filles. Diagnostic sérologique	Excision chirurgicale et albendazole

- l'éducation du patient ;
- le dépistage du contact : il faut identifier les partenaires sexuels du patient afin qu'ils soient traités et que la diffusion de la maladie soit ainsi évitée ;
- un suivi : il s'impose car l'on doit s'assurer que l'infection a été correctement traitée.

Urétrite

Chez l'homme, une urétrite se manifeste par des écoulements et de la dysurie. Chez la femme, elle est souvent asymptomatique. Les agents infectieux sont : *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Bacteroides* spp. et *Mycoplasma* spp.

Gonorrhée

La bactérie en cause, *N. gonorrhoeae* (gonocoque) est un diplocoque à Gram négatif intracellulaire qui infecte les épithéliums, particulièrement ceux du tractus urogénital, du rectum, du pharynx et des conjonctives.

Caractéristiques cliniques

La période d'incubation varie de 2 à 14 jours. Chez l'homme, les symptômes sont des écoulements urétraux purulents et de la dysurie. Les homosexuels masculins peuvent souffrir d'une proctite, cause de douleur anale, d'écoulements et de prurit.

Les femmes peuvent être asymptomatiques ou se plaindre d'écoulements vaginaux, de dysurie et de saignements intermenstruels. Chez elles, les complications sont notamment : une salpingite, un abcès d'une glande de Bartholin et une périhépatite (Fitzhugh-Curtis) ; chez les hommes, elles sont : une épididymite, une prostatite et une éventuelle extension systémique avec éruption cutanée et arthrite (voir chap. 7). Les nourrissons nés de mères infectées peuvent développer des infections oculaires (ophtalmie néonatale).

Diagnostic

Un écouvillonnage de l'urètre chez l'homme et de l'endocol chez la femme permettra l'identification de la bactérie par coloration de Gram et par culture. Une hémoculture et une microscopie de liquide synovial s'imposent en cas de gonorrhée disséminée. Les tests d'amplification d'ADN pratiqués sur des échantillons d'urine sont très sensibles, mais peuvent donner des résultats faussement positifs.

Soins

Un traitement par une dose unique de céfixime orale (400 mg), de ceftriaxone (250 mg IM) ou de spectinomycine (2 g IM) est efficace contre une infection anogénitale non compliquée. Dans les régions où la résistance aux antibiotiques est faible, on peut recourir à une dose unique soit de 3 g d'amoxicilline orale avec 1 g de probénécide, soit de 500 mg de ciprofloxacine, soit de 400 mg d'ofloxacine. Des cures plus longues sont requises pour les infections compliquées. Des cultures doivent être répétées au moins 72 heures après la fin du traitement.

Urétrite à *Chlamydia*

Chez l'homme, une infection à *C. trachomatis* se manifeste par des écoulements urétraux et de la dysurie. Chez la femme, l'infection peut être asymptomatique et n'être diagnostiquée que lors d'investigations pour stérilité (secondaire à une salpingite avec obstruction des trompes de Fallope). Le diagnostic de chlamydiose repose sur les tests d'amplification génique. Le traitement consiste en doxycycline (100 mg toutes les 12 heures durant 7 jours) ou en une dose unique de 1 g d'azithromycine (au cours de la grossesse).

Ulcérations génitales

Les causes infectieuses des ulcérations génitales comprennent la syphilis, l'herpès simplex et le zona. Les causes non infectieuses sont la maladie de Behçet, le syndrome de Lyell, la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome de Stevens-Johnson, certains cancers et les traumatismes.

Syphilis

La syphilis est une maladie systémique chronique, acquise ou congénitale (transplacentaire, de la mère au fœtus). L'organisme responsable, *Treponema pallidum*, est un spirochète mobile qui contamine en passant par les brèches dans les épithéliums squameux ou cylindriques.

Stades précoces

Primo-infection

Après une période d'incubation de 10 à 90 jours, une papule se développe au site d'inoculation. Celle-ci s'ulcère pour devenir un chancre ferme et indolore, qui guérit spontanément en 2 à 3 semaines.

Infection secondaire

Entre 4 et 10 semaines après l'apparition de la lésion primaire, des symptômes généraux, de la fièvre, des maux de gorge et une arthralgie se manifestent. Une lymphadénopathie généralisée peut se développer ainsi qu'une éruption cutanée diffuse (sauf sur le visage), des ulcères superficiels dans la bouche et sur les organes génitaux (syphilides ulcéreuses) et des condylomes plats (lésions verruqueuses périanales). De nombreux sites peuvent être touchés (hépatite, néphrite, arthrite, méningite). Chez la plupart des patients, les symptômes disparaissent dans les 3 à 12 semaines.

Stades tardifs

Syphilis tertiaire

La syphilis tertiaire survient après une période de latence de 2 ans ou plus. La lésion caractéristique, granulomateuse, parfois ulcérée, appelée « gomme », se développe dans la peau, les os, le foie et les testicules. Les formes cardiovasculaires et neurales (neurosyphilis) sont décrites aux chapitres 10 et 17.

Syphilis congénitale

Environ 30 % des fœtus sont mort-nés. Sinon, 2 à 6 semaines après la naissance, on constate des écoulements de nez, des lésions cutanées et muqueuses ainsi qu'un retard de croissance. Des signes de syphilis tardive (voir ci-dessus) apparaissent au bout de 2 ans sous forme de malformations caractéristiques osseuses (tibia en forme de sabre) et dentaires (dents de Hutchinson), conséquence de dommages antérieurs.

Diagnostic

- Au cours de la maladie primaire et secondaire, la *microscopie à fond sombre du liquide* prélevé à partir des lésions montre des micro-organismes. Les tests sérologiques peuvent être négatifs au cours de la phase primaire.
- *Sérologie.* Le test immuno-enzymatique de *T. pallidum* (EIA, *enzyme immunoassay*) est le test de dépistage de choix. Un test positif est ensuite confirmé par le test d'hémagglutination de *T. pallidum* (TPHA, *T. pallidum haemagglutination assay*) et le test VDRL (*venereal disease research laboratory*). Le VDRL devient positif dans les 3 à 4 semaines de l'infection ; il devient négatif chez les patients traités et chez certains patients non traités atteints de syphilis tertiaire tardive. D'autres maladies, par exemple une maladie auto-immune ou un cancer, peuvent donner des résultats faussement positifs. Le test EIA, le TPHA et la recherche d'anticorps antitréponèmes par immunofluorescence sont positifs chez la plupart des patients atteints de la maladie primaire, et le restent en dépit du traitement. Ils ne distinguent pas la syphilis d'autres infections à tréponèmes, par exemple le pian.

Soins

- *Stades précoces* – benzylpénicilline procaïne intramusculaire (pénicilline procaïne) 600 mg pendant 10 jours. Si le patient est allergique à la pénicilline, il faut recourir à l'érythromycine ou à la doxycycline.
- *Stades tardifs* – il faut allonger d'une semaine le traitement de la phase précoce.

La réaction de Jarisch-Herxheimer, caractérisée par un malaise général, de la fièvre et des maux de tête, survient le plus souvent au cours de la syphilis secondaire ; elle est la conséquence de la libération de TNF-α, d'IL-6 et d'IL-8, lorsque les germes sont tués par les antibiotiques.

Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et sida

Le VIH est la cause du sida. A l'échelle mondiale, à la fin de 2010, on a recensé 34 millions de personnes infectées par le VIH. En 2009, 2,6 millions de nouveaux cas ont été diagnostiqués et 1,8 million de personnes sont mortes du sida (NdT). L'Afrique subsaharienne reste le plus gravement touchée et, dans les pays où la prévalence est la plus élevée, 33 % des jeunes âgés de 15 ans mourront du VIH. Toutefois, les taux d'infection sont en hausse exponentielle en Europe de l'Est et dans certaines parties de l'Asie centrale. Le traitement antirétroviral hautement actif (TAHA) a fortement amélioré les résultats, mais n'est pas disponible dans les régions les plus pauvres. Le défi à relever dans les pays développés est le diagnostic précoce de l'infection (un tiers des infections à VIH au Royaume-Uni reste non diagnostiqué) afin de réduire la transmission et d'éviter, en cas de diagnostic tardif, une moins bonne réponse au TAHA.

Voies de contamination

Le virus se transmet de plusieurs manières.

- *Rapports sexuels (vaginaux ou anaux).* À l'échelle mondiale, les rapports hétérosexuels sont responsables de la grande majorité des infections. Au Royaume-Uni, les rapports sexuels entre hommes représentent plus de la moitié des infections. Les IST coexistantes, en particulier celles qui entraînent une ulcération génitale, favorisent la transmission.
- *De la mère à l'enfant.* Le virus peut être transmis in utero, bien que la majorité des infections surviennent durant la période périnatale ou la lactation.
- *Sang contaminé, dérivés du sang et don d'organe.* Le risque est désormais minime dans les pays développés depuis l'introduction en 1985 du dépistage du virus dans les produits sanguins.
- *Aiguilles contaminées.* C'est la voie principale de transmission du VIH chez les toxicomanes par voie intraveineuse qui partagent des aiguilles et des seringues. Le personnel des soins de santé court un risque d'environ 0,3 % après une seule injection accidentelle de sang infecté.

L'infection par le VIH ne se transmet pas par contact ordinaire de type social ou familial.

Pathogénie de l'infection à VIH

Il existe deux types de VIH, VIH-1 et VIH-2. Le VIH-2 est principalement confiné à l'Afrique occidentale, cause une affection à évolution plus lente que le VIH-1 et ne répond pas à plusieurs des médicaments utilisés contre le VIH-1. Le VIH est constitué d'une enveloppe extérieure et d'une nucléocapside interne. Celle-ci contient de l'ARN et la transcriptase inverse, enzyme qui permet à l'ARN viral d'être transcrit en ADN, puis incorporé dans le génome de la cellule (rétrovirus). L'émergence rapide de quasi-espèces virales (des variantes étroitement liées, mais génétiquement distinctes) est due aux taux de mutation élevé de la transcriptase inverse et de renouvellement du virus. Cette diversification génétique produit des variants résistant aux médicaments antiviraux.

La glycoprotéine de surface, Gp 120, du VIH se lie à la molécule CD4 présente sur les lymphocytes et quelques autres types cellulaires. L'interaction du VIH avec CD4 et les récepteurs de chimiokines, CCR5 et CXCR4, permet son entrée dans les cellules et la libération de l'ARN viral. La conséquence est un épuisement progressif des lymphocytes auxiliaires CD4 infectés, ce qui se traduit par une susceptibilité du patient aux infections par des bactéries intracellulaires et les mycobactéries. Des anomalies concomitantes dans la production d'anticorps prédisposent aux infections par des bactéries encapsulées, par exemple *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Les manifestations cliniques associées à l'infection à VIH sont dues à ce dysfonctionnement immunitaire ainsi qu'à un effet direct du VIH sur certains tissus.

Évolution spontanée de l'infection par le VIH

La figure 2.2 montre l'évolution typique de l'infection par le VIH. Avec le temps, la charge virale et l'immunodéficience s'accentuent, malgré l'absence de signes de maladie pendant la période de latence.

L'infection par le VIH comporte les stades suivants.

- La *catégorie A* comprend la primo-infection ou la séroconversion. La maladie se manifeste chez la plupart des individus 2 à 4 semaines après l'infection. Les symptômes, non spécifiques, sont : fièvre, éruption maculopapuleuse, myalgies, céphalées liées à une méningite aseptique. La maladie dure jusqu'à 3 semaines et la récupération est généralement complète.

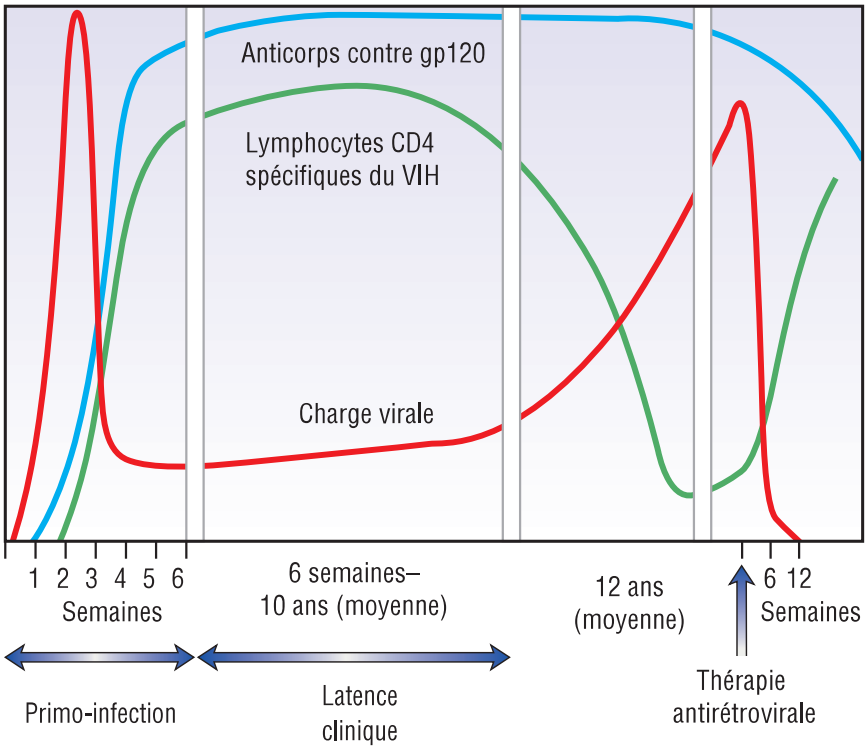


Fig. 2.2. Représentation schématique de l'évolution de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'effet de la thérapie antirétrovirale est également représenté.

- *Latence clinique*. La plupart des patients sont asymptomatiques. Dans un sous-groupe, on trouve une *lymphadénopathie généralisée persistante*, caractérisée par la présence de ganglions de plus de 1 cm dans au moins deux sites extra-inguinaux durant plus de 3 mois et en l'absence d'autres causes que l'infection à VIH. Il peut y avoir une splénomégalie.
- *Catégorie B*. L'infection symptomatique précoce est associée à une augmentation de la charge virale, à une chute du nombre de CD4 et au développement des symptômes et de signes directs en raison d'effets du VIH et de l'immunosuppression. Des exemples de syndromes de catégorie B sont une angiomatose bacillaire (infection à *Bartonella* causant des nodules sous-cutanés), une candidose (buccale et pharyngée), des leucoplasies orales velues, un zona impliquant plus d'un dermatome, un purpura thrombopénique idiopathique, une listériose, une maladie inflammatoire pelvienne et une neuropathie périphérique.
- La *catégorie C* inclut les patients avec des manifestations cliniques traduisant une immunosuppression grave (sida ; tableau 2.11).

Tableau 2.11. Maladies définissant le sida*

Cancer du col, invasif
Candidose des bronches, de la trachée ou des poumons
Candidose œsophagienne
Coccidioïdomycose, disséminée ou extrapulmonaire
Cryptococcose extrapulmonaire
Cryptosporidiose intestinale chronique (durée 1 mois)
Cytomégalovirus (CMV) (autre que le foie, la rate ou des ganglions)
Encéphalopathie (liée au VIH)
Herpès simplex, ulcères chroniques (durée 1 mois) ; ou bronchite, pneumonie ou œsophagite
Histoplasmose, disséminée ou extrapulmonaire
Isosporidiose ; intestinale chronique (durée 1 mois)
Leucoencéphalopathie multifocale progressive
Lymphome de Burkitt
Lymphome immunoblastique (ou terme équivalent)
Lymphome (primaire) du cerveau
Mycobacterium avium-intracellulare ou *M. kansasii*, infection disséminée ou extrapulmonaire
Mycobacterium tuberculosis, tout site
Mycobacterium, autres espèces ou espèces non identifiées, infection disséminée ou extrapulmonaire
Pneumocystis jiroveci (anciennement *P. carinii*)
Pneumonie, récurrente
Rétinite à CMV (avec perte de la vision)
Sarcome de Kaposi
Septicémie à *Salmonella*, récurrente
Toxoplasmose cérébrale
Cachexie due au VIH

* Aux États-Unis, la définition s'étend aux patients dont le nombre de CD4 est < 200 lymphocytes/µl.

Caractéristiques cliniques

Le spectre des maladies associées à l'infection par le VIH est vaste ; elles sont la conséquence directe de l'infection à VIH (tableau 2.12), des infections associées à l'immunodéficience (voir plus loin), des co-infections, par exemple l'hépatite B (voir chap. 4), et des effets secondaires des médicaments utilisés pour traiter l'affection.

Diagnostic

Le consentement éclairé et les tests d'infection au VIH devraient être de la compétence de tout médecin, de toute infirmière, sage-femme ou de tout membre du personnel de santé. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) propose des directives destinées à faciliter le dépistage et empêcher un diagnostic tardif (NdT).

- Des trousses de dosage d'anticorps, d'emploi simple et rapide, fournissant un résultat en quelques minutes, sont de plus en plus disponibles. On peut aussi recourir à des tests applicables à des fluides corporels autres que le sérum ou le plasma, par exemple la salive, le sang total et l'urine. De plus, des trousses de dépistage à domicile sont en cours de développement. Les anticorps peuvent ne pas être détectables pendant 6 à 12 semaines (selon la nature du test) après l'infection.
- L'antigène viral p24 (Ag p24) est détectable dans le sérum peu après l'infection, mais de 8 à 10 semaines après le contact contaminant.
- L'analyse du génotype viral est recommandée pour tous les patients nouvellement diagnostiqués. Les variants résistants du VIH sont en augmentation.

Tableau 2.12. Effets directs de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Neurologiques	Complexe démentiel associé au sida Polyneuropathie sensorielle Neuropathie autonome cause de diarrhée et d'hypotension orthostatique Méningite aseptique
Oculaires	Taches cotonneuses rétiniennes – rarement gênantes
Cutanéomuqueux	Peau sèche, squameuse et démangeaisons Prurigo Aphtes buccaux
Hématologiques	Anémie des maladies chroniques Neutropénie Thrombopénie auto-immune
Gastro-intestinaux	Anorexie menant à la perte de poids dans la maladie avancée Entéropathie à VIH, cause de diarrhée et de malabsorption
Rénaux	Insuffisance rénale Syndrome néphrotique (glomérulosclérose focale)
Respiratoires	Sinusite chronique et otite moyenne Pneumonie interstitielle lymphoïde – infiltration lymphocytaire pulmonaire provoquant de la dyspnée et une toux sèche
Endocriniens	Fonction surrénalienne altérée – l'infection peut déclencher une insuffisance surrénalienne aiguë
Cardiaques	Myocardite et cardiomyopathie

Surveillance

Les patients doivent être régulièrement suivis afin que la gravité de l'infection et l'efficacité du traitement puissent être évaluées. L'examen clinique permettra la détection de signes d'immunosuppression, par exemple les leucoplasies velues de la langue.

- Suite à un diagnostic d'infection à VIH, une numération des lymphocytes CD4 circulants s'impose tous les 3 mois ; les patients chez qui le nombre est inférieur à 200/µl sont particulièrement exposés à une pathologie liée au VIH (le nombre de CD4 chez un adulte en bonne santé est > 500/µl). Une diminution rapide et un chiffre inférieur à 350/µl constituent une indication de traitement par les médicaments antirétroviraux.
- Le taux plasmatique d'ARN viral (« charge virale », exprimée en nombre de copies d'ARN par ml) est une mesure de la réplication virale. La charge virale est le meilleur indicateur pronostique à long terme ; par exemple, 6 mois après la séroconversion, les patients ayant une charge virale > 100 000 copies/ml ont un risque 10 fois plus élevé de progression vers le sida au cours des cinq années suivantes que ceux dont le nombre de copies est resté inférieur à 10 000 copies/ml. La quantité d'ARN viral chute sous l'effet des antirétroviraux efficaces, alors qu'une augmentation de la charge virale chez un patient qui a bien suivi son traitement indique que celui-ci a échoué.
- Le diagnostic de sida est établi quand un patient séropositif développe une ou plusieurs infections opportunistes, des cancers ou des maladies associées au VIH figurant dans une liste définie (tableau 2.10) en l'absence d'autres causes d'immunodépression, par exemple une leucémie ou la prise de médicaments immunosuppresseurs.

Soins

Le traitement repose sur les médicaments antirétroviraux, un soutien social et psychologique ainsi que la prévention des infections opportunistes et de la transmission du VIH. Bien que l'infection à VIH ne guérisse pas, l'avènement de la multithérapie a transformé le VIH en une maladie chronique contrôlable. Les objectifs du traitement sont de maintenir la santé physique et mentale, afin d'éviter la transmission du virus, et de fournir un soutien palliatif adapté aux besoins. Des mesures générales quant à l'hygiène de vie, comme le sevrage tabagique, l'abstention d'alcool et de drogues, une alimentation saine et les exercices physiques, doivent être recommandées, en particulier à la lumière des risques cardiovasculaires, hépatotoxiques et métaboliques associés à la multithérapie. Les tableaux 2.13 et 2.14 reprennent respectivement la liste des médicaments antirétroviraux et des recommandations quant au début du traitement.

Tableau 2.13. Médicaments antirétroviraux

Classe de médicaments	Mode d'action	Effets secondaires
Inhibiteurs de la transcriptase inverse		
1. Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques* de la transcriptase inverse		
Abacavir Didanosine Emtricitabine Lamivudine Stavudine Tenofovir* Zidovudine	La zidovudine inhibe la synthèse de l'ADN par transcription inverse et agit aussi comme terminateur de chaîne d'ADN	Nausée, dysfonction mitochondriale et acidose lactique*, polyneuropathie, pancréatite (didanosine), myélosuppression (lamivudine, zidovudine), lipodystrophie† (stavidudine, zidovudine)
2. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Inhibiteurs de protéase		
Atazanavir Darunavir Fosamprenavir Indinavir Lopinavir Ritonavir Saquinavir Tipranavir	Le tipranavir agit de manière compétitive sur l'aspartyl protéase du VIH, impliquée dans la production de protéines virales fonctionnelles et d'enzymes	Lipodystrophie, hyperlipidémie, intolérance gastro-intestinale, paresthésies péribuccales (ritonavir), hémorragie intracrânienne (tipranavir)
Inhibiteurs de fusion		
Enfuvirtide	Inhibe la fusion du VIH avec les cellules cibles	Réaction au site d'injection sous-cutanée
Antagoniste du corécepteur		
Maraviroc	Bloque le corécepteur de chimiokine, CCR5	Hepatotoxicité, pyrexie, éruption cutanée, hypotension
Inhibiteurs de l'intégrase		
Raltégravir	Empêche l'insertion de l'ADN du VIH dans le génome humain	Effets secondaires digestifs, céphalées, myopathie, rhabdomyolyse

Tous sont administrés par voie orale sous forme de gélules ou de comprimés, sauf l'enfuvirtide (injection sous-cutanée).
* Potentiellement mortelle ; arrêtez immédiatement le traitement ; les manifestations sont fatigue, douleurs a bdominales, nausées, hépatomégalie.
† Perte de graisse périphérique (visage, membres), accumulation de graisse centrale avec « bosse de bison », hypertriglycéridémie, résistance à l'insuline.

Les traitements sont complexes et l'on doit convaincre le patient de respecter strictement les prescriptions thérapeutiques. L'évaluation clinique combinée avec les marqueurs de laboratoire, notamment la charge virale et le nombre de CD4, ainsi que les statuts individuels doivent guider les décisions thérapeutiques.

Le traitement débute par la prise simultanée d'un ensemble de médicaments. Le schéma de départ optimal comprend deux inhibiteurs de la transcriptase inverse, un nucléosidique et un nucléotidique, associés soit à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, soit à un inhibiteur de la protéase. L'objectif est de ramener la charge virale à un niveau indétectable (< 50 copies/ml) et de stopper ainsi la destruction des lymphocytes T CD4 dans les 3 à 6 mois du début du traitement. Les patients peuvent devoir changer de traitement en raison de la résistance aux médicaments, ce qui se manifeste par une

Tableau 2.14. Quand débuter un traitement antirétroviral* ?

Primo-infection	Traitement en essai clinique
	ou en cas d'atteinte neurologique
	ou si le taux de CD4 < 200 pour 3/12
	ou en cas de maladie définissant le sida
Infection à VIH établie	
CD4 < 250	Traiter
CD4 251–350	Traiter dès que le patient est prêt
CD4 > 350	Envisagez le recrutement dans l'essai clinique *« when to start »*
Diagnostic de sida/catégorie C	Traiter (sauf pour la tuberculose lorsque les CD4 > 350)

Adapté de Gazzard BG. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Medicine* 2008 ; 9 : 563–608. Accessible à l'adresse : www3.interscience.wiley.com/journal/118491579/home. Recommandations au Royaume-Uni. L'OMS publie régulièrement des recommandations à ce sujet. Voir par exemple le site http : //www.who.int/hiv/pub/arv/advice/fr/index.html.(NdT)

augmentation de la charge virale et une chute des CD4, ou à la suite de réactions d'intolérance médicamenteuse.

Affections liées à l'immunodéficience

L'immunodéficience prédispose au développement d'infections opportunistes. Ce sont des maladies causées par des germes qui, en général, ne sont pas considérés comme pathogènes, ou par des agents pathogènes connus, responsables de tableaux cliniques atypiques. Les complications consistent également en tumeurs d'étiologie virale. La susceptibilité augmente avec l'immunodépression. Lorsque le nombre des CD4 est inférieur à 100/µl, des germes très peu virulents, comme *M. avium-intracellulare* et *Cryptosporidium*, peuvent causer des infections disséminées. La mortalité et la morbidité dues au VIH ont diminué considérablement depuis l'introduction de la multithérapie. De même, la chimioprophylaxie à long terme pour la prévention d'infections auparavant mortelles peut ne plus être nécessaire lorsque la multithérapie maintient le nombre de CD4 supérieur à 200 cellules/µl et une charge virale faible.

Champignons

Pneumocystis jiroveci (anciennement *P. carinii*) cause une pneumonie chez les patients gravement immunodéprimés (CD4 < 200). Celle-ci débute de manière insidieuse par de l'essoufflement, une toux non productive, de la fièvre et un malaise généralisé. Un pneumothorax peut compliquer la pneumonie à *P. jivoreci*. La radiographie du thorax peut être normale ou montrer des infiltrats interstitiels bilatéraux périhilaires, qui peuvent évoluer vers un aspect plus diffus. La TDM thoracique à haute résolution montre des anomalies, même si les radiographies du thorax sont quasi normales. L'*histoplasmose* peut avoir une apparence similaire. Le diagnostic définitif est établi soit sur la base de la présence de micro-organismes (coloration à l'argent ou immunofluorescence) dans les échantillons obtenus par bronchoscopie ou lavage bronchoalvéolaire, soit par amplification de l'ADN fongique à partir d'un échantillon de sang. Le traitement consiste habituellement en l'administration intraveineuse pendant 21 jours de co-trimoxazole et de pentamidine ou de dapsone et triméthoprime. Les corticoïdes systémiques réduisent la mortalité dans les cas graves (P_aO_2 < 9,5 kPa). Une prophylaxie à long terme, généralement par voie orale au co-trimoxazole, est nécessaire chez les patients dont la numération des CD4 reste inférieure à 200 cellules/µl malgré la multithérapie.

Cryptococcus neoformans cause le plus souvent une méningite chez les patients sidéens. Elle se manifeste de manière insidieuse par de la fièvre, des nausées et des maux de tête, et finalement par des troubles de la conscience et des changements de l'affect. Le diagnostic repose sur la microscopie du LCR (la coloration à l'encre de Chine montre directement les micro-organismes), la détection de l'antigène cryptococcique et la culture à partir du LCR ou du sang. Une TDM est indiquée avant la ponction lombaire afin d'exclure une lésion compressive. Le traitement consiste en l'administration intraveineuse d'amphotéricine B avec ou sans flucytosine ou fluconazole. Le fluconazole par voie orale est poursuivi à long terme, à moins que le nombre de CD4 ne dépasse 100/µl durant une période de 6 mois.

L'infection à *Candida* (généralement *Candida albicans*) se manifeste par des plaques blanchâtres

dans la bouche, dans la région vulvovaginale et dans l'œsophage (cause d'odynophagie et de dysphagie). Le traitement est à base de fluconazole (surtout si la candidose est disséminée) ou d'itraconazole. Une infection disséminée par *Aspergillus fumigatus* est possible en cas d'infection à VIH. Le traitement est l'amphotéricine B, le voriconazole ou la caspofungine. Le pronostic est réservé.

Infections à protozoaires

Chez les sidéens, *Toxoplasma gondii* provoque le plus souvent une encéphalite et un abcès cérébral. Les caractéristiques cliniques incluent des signes neurologiques focaux, des convulsions, de la fièvre, des maux de tête et parfois de la confusion. L'atteinte oculaire se manifeste par une choriorétinite. Le diagnostic se fonde sur la sérologie spécifique de *Toxoplasma* et sur l'imagerie avec contraste, soit TDM, soit IRM. Les clichés montrent de multiples lésions en forme d'anneaux. Le traitement comprend des anticonvulsivants et la combinaison pyriméthamine, sulfadiazine et acide folinique (leucovorine) durant au moins 6 semaines. Une dose d'entretien à vie est nécessaire pour prévenir les rechutes, à moins que le nombre de CD4 ne soit restauré par la multithérapie. Le diagnostic différentiel des multiples lésions cérébrales en anneaux chez ces patients devra distinguer la toxoplasmose d'un lymphome, d'une infection mycobactérienne (par exemple un tuberculome) ou d'une infection focale à cryptocoque.

Chez les personnes immunocompétentes, des espèces de *Cryptosporidium* (*parvum* et *hominis*) provoquent des crampes abdominales et une diarrhée aqueuse qui guérit spontanément, mais chez les sidéens, ces micro-organismes sont responsables d'une grave diarrhée aqueuse chronique, ainsi d'ailleurs que d'une cholangite sclérosante. Le diagnostic se fonde sur la détection microscopique de kystes dans les selles ou sur de petites biopsies intestinales prélevées par endoscopie. La restauration du système immunitaire par la multithérapie aboutit à la résolution des symptômes. Le traitement est symptomatique. La paromomycine et le nitazoxanide exercent un effet limité sur la diarrhée.

L'infection à microsporidies (*Enterocytozoon bieneusi* et *Septata intestinalis*) cause de la diarrhée. Le diagnostic se fait par la détection des spores dans les selles. Le traitement associe la multithérapie à l'albendazole.

La *leishmaniose* survient chez les personnes séropositives qui ont séjourné en zone endémique (Amérique du Sud, Afrique tropicale, pays méditerranéens). Les symptômes sont : fièvre, malaise général, diarrhée, splénomégalie, anémie et thrombopénie. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du micro-organisme dans une biopsie de moelle osseuse ou de la rate. Le traitement de choix est l'amphotéricine liposomale.

Virus

Cytomégalovirus

Le cytomégalovirus (CMV) est cause de rétinite, de colite, d'ulcère œsophagien, d'encéphalite, de pneumonie, de polyradiculopathie et d'adrénalite. La rétinite se caractérise par la présence de corps flottants, la perte de l'acuité visuelle et des douleurs orbitaires, habituellement chez un patient dont le nombre de CD4 est < 100. L'examen du fond de l'œil fournit le diagnostic en montrant un aspect caractéristique de la rétine, avec des hémorragies et des exsudats. La colite se manifeste par une diarrhée sanglante et des douleurs abdominales. Le diagnostic repose sur l'identification de « cellules cytomégaliques » caractéristiques (cellules de grande taille contenant une inclusion intranucléaires et parfois des inclusions intracytoplasmiques) à la microscopie de biopsies de la muqueuse. L'infection à CMV est traitée par le ganciclovir ou le foscarnet intraveineux. Une réactivation peut survenir dans la rétinite à CMV ; aussi, le ganciclovir oral ou topique doit être prescrit à long terme, sauf si la compétence immunitaire peut être restaurée par la multithérapie.

Virus herpès

Une primo-infection par herpès simplex provoque des ulcérations génitales et orales, ainsi qu'une infection systémique. Un zona peut survenir à n'importe quel stade de l'infection au VIH, mais peut être plus agressif et plus durable que chez les patients immunocompétents. Le traitement consiste en l'administration d'aciclovir. Le virus herpès 8 humain est associé au sarcome de Kaposi (voir ci-dessous). L'EBV provoque des lésions pâles et striées sur les côtés de la langue

(leucoplasies velues). L'EBV peut également être impliqué dans un lymphome cérébral primaire et un lymphome non hodgkinien (voir ci-dessous).

Virus du papillome humain (VPH)

Ce virus induit des verrues génitales et plantaires. L'infection par le VPH favorise un développement plus rapide du cancer des cellules squameuses du col de l'utérus et du cancer anal.

Papovavirus

Ce virus cause une leucoencéphalopathie multifocale progressive, qui se manifeste par des troubles intellectuels et, souvent, une hémiparésie et de l'aphasie.

Virus de l'hépatite B et C

Puisque les voies de contamination du VIH et des virus des hépatites B et C sont les mêmes, une co-infection est fréquente, particulièrement chez les toxicomanes et les personnes infectées par des dérivés sanguins. L'hépatite B ne semble pas influencer l'histoire naturelle du VIH, mais chez les patients co-infectés, l'élimination de l'antigène *e* de l'hépatite B est plus lente; le risque de développer une infection chronique est donc accru. En revanche, l'hépatite C favorise une évolution plus rapide de l'infection à VIH, et l'aggravation de l'hépatite C est plus probable et plus rapide.

Infections bactériennes

Les infections bactériennes peuvent survenir tôt après le début de l'infection à VIH; souvent, elles sont diffuses et récidivent. À tous les stades de l'infection à VIH, *Mycobacterium tuberculosis* s'avère dangereux, mais la tuberculose (TB) extrapulmonaire est plus fréquente lorsque l'infection à VIH est avancée. La TB répond habituellement bien aux traitements classiques, bien qu'il soit nécessaire de prolonger la cure, en particulier en cas d'infection extrapulmonaire. Le traitement de la TB chez les patients co-infectés constitue un défi particulier, notamment en raison des interactions médicamenteuses et de la multirésistance (voir chap. 11); il nécessite l'intervention d'un médecin spécialiste.

Une infection par *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) ne survient qu'aux derniers stades de l'infection à VIH, lorsque les patients sont profondément immunodéprimés (CD4 < 50/µl). Les symptômes sont : fièvre, anorexie, perte de poids, diarrhée, et anémie due à l'envahissement de la moelle osseuse. MAI est généralement résistant aux thérapies antituberculeuses habituelles. Une combinaison d'éthambutol, de rifabutine et de clarithromycine réduit la charge microbienne et soulage les symptômes. D'autres infections sont dues à *S. pneumoniae*, *H. influenzae*; on observe aussi des staphylococcies cutanées et des salmonelloses.

Néoplasies

Les tumeurs les plus fréquentes sont le sarcome de Kaposi et le lymphome non hodgkinien. L'incidence de tous les cancers liés au VIH a chuté de façon spectaculaire depuis l'introduction de la multithérapie.

- Le sarcome de Kaposi est une prolifération vasculaire se manifestant par des tuméfactions bien circonscrites, de coloration rouge-pourpre, sur la peau, le palais dur et les conjonctives, ainsi que dans le tractus gastro-intestinal. Les poumons et les ganglions lymphatiques peuvent également être impliqués. Le virus herpès 8 humain serait le responsable. La maladie localisée est traitée par radiothérapie et la maladie systémique par chimiothérapie. La multithérapie peut faire régresser les lésions et empêcher que de nouvelles se développent.
- Le lymphome non hodgkinien peut proliférer dans le cerveau, l'intestin et les poumons.
- Le carcinome épidermoïde du col utérin et de l'anus est associé à l'infection à VIH. Le VPH pourrait contribuer à la pathogénie.

Prévention et contrôle

- Après une piqûre d'aiguille contaminée, le risque de transmission du VIH est réduit d'environ 80 % par une prophylaxie instaurée dès que possible après l'incident et consistant en une combinaison de zidovudine, de lamivudine et d'indinavir, administrée pendant 4 semaines.
- Afin que le risque de transmission au fœtus soit minimisé, les femmes enceintes séropositives devraient recevoir un traitement antiviral. Accoucher par césarienne et renoncer à

l'allaitement maternel réduit considérablement l'infection pour les patients ne bénéficiant pas d'une multithérapie, mais dans les pays pauvres, appliquer ces mesures est difficile.

- L'utilisation du préservatif réduit la transmission sexuelle du VIH. La circoncision protège ces individus contre l'infection par le VIH et autres maladies sexuellement transmissibles comme la syphilis et la gonorrhée.
- Il faut informer les toxicomanes de ne pas partager d'aiguilles ; dans certaines régions, des seringues stériles sont fournies gratuitement.

Pronostic

Le taux de progression chez les patients infectés par le VIH varie considérablement. L'espérance de vie moyenne pour un patient infecté par le VIH en l'absence de traitement est d'environ 10 ans. La survie moyenne après une chute du nombre de lymphocytes CD4 sous 200/µl est d'environ 3 ans. L'introduction de la multithérapie a entraîné une diminution spectaculaire de la mortalité et des infections opportunistes chez les patients infectés par le VIH.

Médicaments

Les agents antimicrobiens sont des substances chimiques naturelles ou synthétiques qui inhibent la croissance des micro-organismes, comme les bactéries, les champignons et les virus, ou les détruisent. Chez les patients atteints d'une infection potentiellement létale, le traitement antimicrobien doit être lancé immédiatement, même en aveugle, sur la base de la probabilité du pathogène en cause. Le traitement sera ajusté plus tard à partir des données de sensibilité aux antimicrobiens obtenues par culture d'échantillons de pus, de sang, du corps étranger éventuel, prélevés avant le traitement ou au début. On veillera à ce que le traitement soit le plus court possible tout en restant efficace et le choix se portera sur les agents offrant le minimum de risque de dommages collatéraux. Par exemple, les pratiques hospitalières de restreindre l'utilisation des antibiotiques à large spectre, comme certaines céphalosporines, en faveur d'antibiotiques à spectre étroit, comme la benzylpénicilline, ont abouti à une réduction significative des infections à *C. difficile*. Les antimicrobiens devraient toujours être prescrits en conformité avec les politiques locales et des lignes directrices.

Antibactériens

Le choix de l'antibactérien est fondé sur des facteurs du patient et de l'agent causal connu ou suspecté. Les facteurs liés au patient qui doivent être pris en compte sont notamment des antécédents d'allergie au médicament (par exemple la pénicilline), les fonctions rénale et hépatique, la susceptibilité à l'infection (par exemple immunodépression), la gravité de la maladie, l'âge, la capacité de prendre des médicaments par la bouche et, chez les femmes, l'utilisation de la pilule contraceptive, la grossesse ou l'allaitement. Les antibactériens peuvent être bactériostatiques (ils inhibent la croissance de la bactérie, mais ne la détruisent pas, l'agent infectieux étant éliminé par le système immunitaire inné) ou bactéricides (ils tuent les micro-organismes). Les antibactériens sont également regroupés en fonction de leur mode d'action.

β-lactamines

Mode d'action

Les β-lactamines inhibent la synthèse de la couche de peptidoglycane de la paroi qui entoure certaines bactéries et qui est essentielle pour leur survie.

Indications

La *benzylpénicilline* (pénicilline G) est efficace contre de nombreuses infections streptococciques et méningococciques, contre la leptospirose et la maladie de Lyme. La *phénoxyméthylpénicilline* (pénicilline V) a un spectre antibactérien similaire à celui de la benzylpénicilline, mais elle ne devrait pas être utilisée contre des infections graves, car l'absorption intestinale est imprévisible. La *flucloxacilline* est efficace contre les staphylocoques producteurs de β-lactamases (la plupart des staphylocoques résistent à la benzylpénicilline parce qu'ils produisent des pénicillinases). L'*ampicilline* est principalement indiquée pour le traitement des exacerbations de bronchite chronique et les otites moyennes. L'*amoxicilline*, un dérivé de l'ampicilline, a un spectre antibactérien similaire, mais, par voie orale, elle est mieux absorbée que l'ampicilline. Le *co-amoxiclav* se compose d'amoxicilline et d'un inhibiteur de la β-lactamase, l'acide clavulanique,

ce qui étend le spectre d'activité de l'amoxicilline. La *pipéracilline* est une β-lactamine au spectre étendu. Elle est généralement utilisée avec un inhibiteur de β-lactamase comme le tazobactam. La combinaison est active contre de nombreux pathogènes à Gram positif et Gram négatif et contre les anaérobies, y compris *Pseudomonas aeruginosa*.

Préparations et posologie

Benzylpénicilline

Injection : ampoule de 600 mg.

- **IM/IV** (injection lente ou perfusion) : 2,4–4,8 g par jour en quatre doses fractionnées. Des doses plus élevées peuvent être nécessaires dans les infections graves.

Phénoxyméthylpénicilline

Comprimés : 250 mg; solution : 125 mg/5 ml, 250 mg/ml.

- **Voie orale :** 500 mg toutes les 6 heures; on peut augmenter jusqu'à 1 g toutes les 6 heures dans les infections graves.

Flucloxacilline

Gélules : 250 mg, 500 mg; solution : 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml; injection : ampoule de 250 mg.

- **Voie orale :** 250–500 mg toutes les 6 heures, au moins 30 minutes avant un repas.
- **IM :** 250–500 mg toutes les 6 heures.
- **IV** (injection lente ou perfusion) : 0,25–2 g toutes les 6 heures.

Amoxicilline

Gélules : 250 mg, 500 mg; suspension : 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml; injection : ampoule de 250 mg.

- **Voie orale :** 250–500 mg en fonction de l'infection.
- **IM/IV** (injection lente ou perfusion) : 500 mg toutes les 8 heures; passer à 1 g toutes les 6 heures dans les infections graves.

Ampicilline

Gélules : 250 mg, 500 mg; suspension : 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml; injection : ampoule de 500 mg.

- **Voie orale :** 0,25–1 g toutes les 6 heures 30 minutes avant un repas.
- **IM/IV** (injection ou perfusion lente) : 500 mg toutes les 4–6 heures; passer à 2 g toutes les 6 heures dans l'endocardite et 2 g toutes les 4 heures en cas de méningite à *Listeria*.

Pipéracilline + tazobactam

Injection : ampoule de 2,25 g (2 g/250 mg) ou de 4,5 g (4 g/500 mg).

- **IV** (injection lente ou perfusion) : 4,5 g toutes les 8 heures; passer à toutes les 6 heures avec un aminoside en cas de neutropénie.

Effets secondaires

Des réactions d'hypersensibilité peuvent se manifester sous forme d'urticaire, de fièvre, d'éruptions cutanées et d'anaphylaxie. Des antécédents d'anaphylaxie, d'urticaire ou d'une éruption cutanée immédiatement après l'administration de pénicilline doivent faire craindre une réaction d'hypersensibilité immédiate à cet antibiotique et ces patients ne devraient recevoir ni pénicilline ni céphalosporine (10 % des patients allergiques à la pénicilline sont également allergiques aux céphalosporines). Une encéphalopathie avec convulsions peut être la conséquence de doses trop élevées ou d'une insuffisance rénale grave. Diarrhées et infection à *C. difficile* (voir plus haut) peuvent survenir à la suite de perturbations de la flore normale du côlon. D'autres complications sont une néphrite interstitielle, une hépatite, un ictère cholostatique, une neutropénie réversible et une éosinophilie. Les aminopénicillines (par exemple l'amoxicilline) suscitent souvent une éruption maculopapuleuse non allergique chez les patients atteints de mononucléose infectieuse.

Précautions et contre-indications

Contre-indiquées en cas d'hypersensibilité à la pénicilline (voir ci-dessus); les macrolides sont une alternative chez ces patients.

Céphalosporines

Mode d'action

Comme les pénicillines, les céphalosporines inhibent la synthèse de la paroi bactérienne.

Indications

Antibiotiques à large spectre, utilisés pour le traitement de : septicémie, pneumonie, méningite, infections des voies biliaires, péritonite et infections urinaires.

Préparations et posologie

Les céphalosporines sont souvent classées par «générations». Les membres d'une même génération exercent une activité antibactérienne similaire. Les générations suivantes ont tendance à avoir une activité accrue contre les bacilles à Gram négatif, généralement au détriment de l'activité contre des bactéries à Gram positif, et ont une capacité accrue de traverser la barrière hémato-encéphalique.

Première génération

Céfalexine

Gélules : 250 mg, 500 mg ; suspension : 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml.

- **Voie orale :** 250 mg toutes les 8 heures, dose à doubler en cas d'infection grave ; maximum 4 g par jour.

Deuxième génération

Cefaclor

Gélules : 250 mg, 500 mg ; suspension : 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml.

- **Voie orale :** 250 mg toutes les 8 heures, doublée pour les infections graves ; maximum 4 g par jour.

Céfuroxime

Comprimés : 125 mg, 250 mg ; suspension : 125 mg/ml ; injection : ampoules à 250 mg, 750 mg et 1,5 g.

- **Voie orale :** 250 mg deux fois par jour dans la plupart des infections ; double dose pour une pneumonie. Gonorrhée : 1 g en une seule dose ; maladie de Lyme : 500 mg deux fois par jour pendant 20 jours.
- **IM/IV :** 750 mg toutes les 6–8 heures ; 1,5 g toutes les 6–8 heures dans les infections graves. Des doses de plus de 750 mg doivent être administrées uniquement par voie intraveineuse.

Troisième génération

Céfotaxime

Injection : 500 mg, 1 g, 2 g.

- **IM/IV** (injection ou perfusion) : 1 g toutes les 12 heures, à augmenter dans les infections graves (par exemple méningite) jusqu'à 8 g par jour en quatre doses fractionnées.

Ceftazidime

Injection : 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g.

- **IM/IV** (injection ou perfusion) : 1 g toutes les 8 heures ou 2 g toutes les 12 heures ; 2 g toutes les 8 heures ou 3 g toutes les 12 heures si l'infection est grave. Uniquement par voie intraveineuse si les doses uniques dépassent 1 g.

Effets secondaires

Éruptions cutanées, nausées, vomissements, diarrhées (notamment colite à *C. difficile*), réactions d'hypersensibilité (voir pénicilline).

Précautions et contre-indications

Hypersensibilité à la pénicilline autre qu'une simple éruption mineure.

Aminosides

Mode d'action

Inhibent la synthèse protéique des bactéries en se liant de manière irréversible à l'unité ribosomique 30 S. Cela prévient la traduction de l'ARNm en protéine. Les aminosides sont bactéricides.

Indications

Actifs contre de nombreuses bactéries à Gram négatif (y compris *Pseudomonas* spp.) et certaines bactéries à Gram positif, mais inactifs contre les anaérobies. Souvent utilisés pour de graves infections à bactéries à Gram négatif quand ils ont une action complémentaire et synergique avec les agents qui perturbent la synthèse des parois bactériennes (par exemple pénicillines).

Préparations et posologie

Exemples : gentamicine (la plus couramment utilisée), amikacine, néomycine, nétilmicine, streptomycine, tobramycine.

Gentamicine

Injection : 40 mg/ml.

- **IM/IV** (injection lente en 3 minutes ou perfusion) : 3–5 mg/kg, en doses fractionnées toutes les 8 heures ou une fois par jour par perfusion intraveineuse, 5–7 mg/kg, puis ajuster en fonction de la concentration sérique de gentamicine.

Effets secondaires

La plupart des effets indésirables sont liés à la dose et probablement à des concentrations résiduelles élevées du médicament. L'ototoxicité peut entraîner une dysfonction vestibulaire et auditive, qui se

traduit par des troubles souvent irréversibles de l'équilibre ou par la surdité. Les autres effets secondaires sont une toxicité rénale aiguë, un blocage neuromusculaire, des nausées, des vomissements, des éruptions cutanées et la colite associée aux antibiotiques.

Précautions et contre-indications

Contre-indiqués dans la myasthénie. Surveiller les concentrations sériques chez tous les patients et réduire la dose en cas d'insuffisance rénale. Chez les patients à fonction rénale normale, les concentrations sériques des aminosides doivent être mesurées après trois à quatre doses (plus tôt et plus souvent chez les patients atteints d'insuffisance rénale), 1 heure après l'administration IM ou IV (« pic » de concentration assurant l'efficacité bactéricide), ensuite juste avant la dose suivante (concentration minimale diminuant le risque d'effets toxiques). Pour une posologie uniquotidienne, consulter les lignes directrices locales sur la surveillance.

Macrolides

Mode d'action

Interfèrent avec la synthèse des protéines bactériennes en se liant de façon réversible à la sous-unité 50 S du ribosome bactérien. L'action est principalement bactériostatique, sauf à des concentrations élevées.

Indications

L'érythromycine a un spectre antibactérien qui est similaire à celui de la pénicilline ; elle est donc une alternative à la pénicilline chez les patients allergiques. Les indications de l'érythromycine sont les infections respiratoires, la coqueluche, la légionellose, les infections à *Chlamydia* et l'entérite à *Campylobacter*. L'érythromycine a une activité médiocre contre *H. influenzae*. La clarithromycine est un dérivé de l'érythromycine avec une activité légèrement supérieure. L'azithromycine a une activité un peu moindre que celle de l'érythromycine contre les bactéries à Gram positif, mais une plus forte activité contre les bactéries à Gram négatif.

Préparations et posologie

Exemples : érythromycine, azithromycine, clarithromycine.

Érythromycine

Gélules et comprimés de 250 mg; suspension : 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml; injection : ampoule à 1 g.

- **Voie orale :** 0,5–1 g par jour en deux ou quatre doses fractionnées; jusqu'à 4 g par jour dans les infections graves. Syphilis précoce : 500 mg quatre fois par jour pendant 14 jours. Chlamydiose génitale sans complication et urétrite non gonococcique : 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours.
- **Perfusion IV :** 25 mg/kg en perfusion continue ou en doses fractionnées toutes les 6 heures; 50 mg/kg dans les infections graves.

Clarithromycine

Comprimés : 250 mg, 500 mg; injection : ampoule de 500 mg.

- **Voie orale :** 250 mg toutes les 12 heures; augmenter à 500 mg toutes les 12 heures en cas d'infection grave.
- **Perfusion IV :** dans une veine proximale plus grosse : 500 mg deux fois par jour.

Effets secondaires

Des troubles gastro-intestinaux (gêne épigastrique, nausées, vomissements et diarrhées) sont communs avec la préparation orale de l'érythromycine ; l'azithromycine et la clarithromycine sont mieux tolérées. Des éruptions cutanées, un ictère cholestatique (avec l'érythromycine), un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG) avec une prédisposition aux arythmies ventriculaires peuvent également survenir. L'érythromycine et la clarithromycine inhibent les enzymes P450 qui métabolisent certains médicaments et peuvent ainsi élever les concentrations de médicaments (par exemple la carbamazépine et la ciclosporine) qui requièrent ces enzymes pour leur métabolisme (voir le RCP pour la liste).

Sulfamides et triméthoprime

Mode d'action

Inhibent l'enzyme dihydrofolate réductase dans la voie de synthèse de l'acide folique. Les bactéries ne peuvent pas utiliser l'acide folique externe, un nutriment qui est essentiel pour leur croissance.

Indications

L'utilisation des sulfamides a diminué en raison de la résistance croissante des bactéries et de l'efficacité moindre de ces agents comparativement à celle des antibiotiques, qui par ailleurs sont moins toxiques. Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime sont utilisés en combinaison (co-trimoxazole) en raison de leur activité synergique. Toutefois, le co-trimoxazole est associé à de rares, mais graves, effets secondaires (par exemple le syndrome de Stevens-Johnson et l'aplasie médullaire), et son utilisation est limitée au traitement de la pneumonie à *P. jivoreci*, de la toxoplasmose et de la nocardiose. Pour d'autres infections, il est utilisé seulement quand la sensibilité est prouvée et que cette combinaison paraît préférable à l'utilisation d'un seul médicament. Le triméthoprime est indiqué en cas d'infection urinaire et de bronchite aiguë et chronique.

Triméthoprime

Comprimés : 100 mg, 200 mg; suspension : 50 mg/5 ml.

- **Voie orale :** 200 mg toutes les 12 heures.

Effets secondaires

Nausées, vomissements et diarrhée, éruptions cutanées. Rarement, aplasie médullaire, carence en acide folique (chez les patients avec des réserves appauvries), photosensibilité et réactions allergiques, pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie.

Précautions et contre-indications

Contre-indiqués en cas de dyscrasie sanguine.

Métronidazole et tinidazole

Mode d'action

Un métabolite toxique inhibe la synthèse de l'ADN bactérien et clive l'ADN existant. Seuls certains anaérobies et certains protozoaires contiennent l'enzyme (nitroréductase) qui convertit le métronidazole en son métabolite toxique. Il est bactéricide.

Indications

Infections à germes anaérobies et à protozoaires, éradication d'*Helicobacter pylori* et colite à *C. difficile*. Le métronidazole est plus couramment utilisé que le tinidazole.

Préparations et posologie

Métronidazole

Comprimés : 200 mg, 400 mg; suspension : 200 mg/5 ml; perfusion intraveineuse : 5 g/5 ml; suppositoires Flagyl®.

- **Voie orale :** 400 mg toutes les 8 heures; pour la prophylaxie chirurgicale, 400 mg avant la chirurgie et trois doses supplémentaires de 400 mg toutes les 8 heures pour les interventions à haut risque.
- **Perfusion IV** sur 20 minutes : 500 mg toutes les 8 heures; pour la prophylaxie chirurgicale, 500 mg à l'induction et jusqu'à trois doses supplémentaires de 500 mg toutes les 8 heures pour les interventions à haut risque.
- **Voie rectale :** 500 mg toutes les 8 heures; pour la prophylaxie chirurgicale, 1 g 2 heures avant l'intervention et jusqu'à trois doses supplémentaires de 1 g toutes les 8 heures pour les interventions à haut risque.

Effets secondaires

Nausées, vomissements, goût métallique, réaction de type disulfirame lors de la consommation d'alcool (xylostomiase désagréable), éruptions cutanées et biochimie hépatique anormale. Un traitement prolongé peut aussi entraîner une neuropathie périphérique, des convulsions épileptiformes transitoires ou une leucopénie.

Précautions et contre-indications

Attention à l'ingestion d'alcool; réduire la dose en cas de maladie grave du foie et éviter en cas de porphyrie.

Quinolones

Mode d'action

Inhibent la réplication de l'ADN bactérien. L'effet est bactéricide.

Indications

La ciprofloxacine a un large spectre d'action et est particulièrement efficace contre les bactéries à Gram négatif, mais son activité est faible contre les streptocoques, les staphylocoques et les bactéries anaérobies.

Préparations et posologie

Exemples : ciprofloxacine, norfloxacine, lévofloxacine.

Ciprofloxacine

Comprimés : 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg; suspension : 250 mg/5 ml; perfusion intraveineuse : 2 mg/ml…

- **Voie orale :** 250–750 mg deux fois par jour en fonction de l'infection.
- **Perfusion IV** (durant plus de 30–60 minutes) : 200–400 mg deux fois par jour.

Effets secondaires

Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées), effets sur le SNC (vertiges, céphalées, tremblements, convulsions rarement), éruptions cutanées photosensibles, tendinite (douleur, inflammation, rupture).

Précautions et contre-indications

Contre-indiquées chez les patients ayant des antécédents de tendinite liée à l'utilisation de quinolone ; le risque de rupture du tendon est augmenté par les corticoïdes. Si une tendinite est suspectée, il faut arrêter immédiatement toute administration de quinolone.

This page intentionally left blank

Gastro-entérologie et nutrition

CHAPITRE 3

Gastro-entérologie

Les troubles gastro-intestinaux sont un motif fréquent de fréquentation des cliniques de soins primaires et hospitaliers. Dans les pays développés, ils sont souvent une manifestation de maladies intestinales fonctionnelles. Dans les pays en développement, l'infection est un diagnostic plus fréquent.

Symptômes de maladie gastro-intestinale

Dyspepsie et indigestion

La dyspepsie est une plainte fréquente et décrit une série de symptômes se rapportant à la partie supérieure du tractus gastro-intestinal, comme des douleurs ou brûlures épigastriques, des nausées, des sensations de pesanteur et des éructations. Les patients ont tendance à parler d'indigestion à propos de ces symptômes. Ils sont causés par des troubles œsophagiens, gastriques, pancréatiques ou hépatobiliaires, mais la cause la plus commune est la dyspepsie fonctionnelle (abordée plus loin dans ce chapitre). D'autres causes sont notamment l'ulcère gastroduodénal, une pathologie gastro-œsophagienne ou rarement un cancer gastro-œsophagien. Les examens et le traitement de la dyspepsie sont traités plus loin.

Dysphagie

La dysphagie est la difficulté à avaler, et suggère une anomalie dans le transit œsophagien des liquides ou des solides de la cavité orale à l'estomac. Les causes sont répertoriées dans le tableau 3.1 et les examens diagnostiques sont décrits plus loin.

Vomissement

Les vomissements surviennent à la suite d'une stimulation d'un centre nerveux, dit centre du vomissement, situé dans la formation réticulée du bulbe rachidien. Le déclenchement dépendrait de l'activation de zones chémoréceptrices dans le plancher du quatrième ventricule ou d'afférences vagales de l'intestin. Les nausées et vomissements sont associés à de nombreuses affections gastro-intestinales, mais en l'absence de douleurs abdominales, elles ont souvent une origine autre que gastro-intestinale. Une atteinte du système nerveux central (SNC), par exemple une augmentation de la pression intracrânienne ou une migraine, l'excès d'alcool ou de drogues (en particulier certains agents chimiothérapeutiques), des troubles métaboliques (par exemple urémie et acidocétose diabétique) ainsi que la grossesse peuvent être en cause. Les nausées et vomissements persistants sans aucun autre symptôme ont souvent une origine fonctionnelle (voir plus loin).

L'essentiel pour la médecine générale
© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Tableau 3.1. Causes de dysphagie

Troubles de la bouche et de la langue	**Pression extrinsèque**
Amygdalite	Ganglions médiastinaux
Troubles neuromusculaires	Goitre
Troubles pharyngés	Oreillette gauche élargie
Paralysie bulbaire	
Myasthénie	**Lésion intrinsèque**
Troubles de la motilité œsophagienne	Sténose bénigne
	Sténose maligne
Maladie œsophagienne primitive – Achalasie – Autres troubles de la motilité œsophagienne – œsophagite à éosinophiles*	Membrane ou anneau œsophagien
	Corps étranger
	Poche pharyngée
Maladie systémique – Diabète sucré – Maladie de Chagas – Sclérodermie	

* Cause de plus en plus évidente de dysphagie (due à un manque de coordination du muscle longitudinal de l'œsophage ?), caractérisée par une infiltration à éosinophiles de l'œsophage ; le diagnostic repose sur des biopsies de la muqueuse.

Flatulence

La flatulence est due à la production de gaz gastro-intestinaux. Elle se manifeste par des éructations, de la distension abdominale et l'émission anale, volontaire ou involontaire, de ces gaz. Elle est rarement le signe d'une maladie grave.

Diarrhée et constipation

Ces plaintes sont communes et généralement non liées à une maladie grave. La diarrhée implique le passage de quantités accrues de selles molles (poids des selles > 250 g/24 h) (voir plus loin pour plus de détails). Cela doit être distingué de l'élimination fréquente de petites quantités de selles (que les patients considèrent souvent comme de la diarrhée), couramment associée à des troubles fonctionnels intestinaux. Les démarches diagnostiques et thérapeutiques sont décrites plus loin. En raison de variations individuelles considérables, la constipation est difficile à définir, mais ce terme désigne généralement la rareté des défécations (< deux fois par semaine) ou l'expulsion difficile de selles dures.

Stéatorrhée

La stéatorrhée est l'excrétion de selles pâles et volumineuses qui contiennent des matières grasses (> 17 mmol ou 6 g par jour). Elle indique une malabsorption des graisses en raison d'une maladie de l'intestin grêle, du pancréas (déficit en lipase) ou d'un syndrome hépatobiliaire cholestatique (manque de sels biliaires). Les selles sont nauséabondes, flottent souvent en raison de leur contenu en graisses et sont difficiles à évacuer.

Douleurs abdominales

Le tableau 3.2 énumère les causes les plus fréquentes des douleurs abdominales et leurs localisations habituelles. La douleur abdominale se manifestant comme un abdomen aigu est également décrite plus loin dans ce chapitre.

Examens en cas de maladie gastro-intestinale

Outre les tests sanguins, qui comprennent souvent la sérologie cœliaque, l'endoscopie et l'imagerie radiologique sont les examens les plus communs en cas de troubles gastro-intestinaux. Certains centres recherchent des marqueurs fécaux de l'inflammation intestinale et des lésions tissulaires, par exemple la calprotectine fécale. Cela leur permet de distinguer, avec précision, une affection organique d'une maladie fonctionnelle non inflammatoire.

Endoscopie

L'endoscopie digestive est généralement effectuée en ambulatoire. Ces examens exigent un consentement éclairé écrit. Une biopsie de la muqueuse fait souvent partie de l'examen ; si un cancer est soupçonné, il faut prélever des biopsies multiples (8 à 10) afin de réduire le risque d'un résultat faussement négatif dû à des prélèvements hors de la tumeur.

Tableau 3.2. Causes et localisations des douleurs abdominales

Épigastrique	Bas de l'abdomen
Ulcère gastroduodénal	Douleur fonctionnelle
Dyspepsie fonctionnelle	Diverticulite
Cancer gastrique	Appendicite
Pancréatite	Gynécologique : salpingite, kyste/cancer de l'ovaire
Cancer du pancréas	
Haut de l'abdomen	Grossesse extra-utérine
Hépatite	Système rénal et urinaire (voir chap. 9)
Congestion hépatique	
Pancréatite	
Douleur biliaire	Maladie intestinale inflammatoire
Abcès sous-diaphragmatique	**Diffuse ou localisation variée**
Douleur fonctionnelle	Gastro-entérite
Abcès ou infarctus splénique	Ischémie mésentérique
Cardiaque (myocardite, ischémie)	Occlusion intestinale
Pneumonie	Péritonite
	Rupture d'anévrisme aortique
	Métabolique (ACD, porphyrie)
	Fièvre méditerranéenne familiale
	Zona (la douleur précède l'éruption)

ACD : acidocétose diabétique.

Œsophagogastroduodénoscopie (OGD, gastroscopie)

Un endoscope souple est passé par la bouche dans l'œsophage, l'estomac et le duodénum après pulvérisation d'un anesthésique local dans le pharynx et/ou une légère sédation par du midazolam intraveineux. Les patients doivent rester à jeun durant 6 heures avant l'intervention et ne doivent pas conduire pendant 24 heures après la sédation intraveineuse. L'OGD est pratiquée lors d'une perte de poids, de dyspepsie, de dysphagie et d'anémie ferriprive. Des biopsies duodénales peuvent également servir au diagnostic de maladie cœliaque. Quant aux indications thérapeutiques, elles comprennent l'arrêt d'un saignement gastro-intestinal supérieur, la dilatation d'une sténose œsophagienne, et l'insertion d'une endoprothèse comme traitement palliatif d'un cancer œsophagien.

Sigmoïdoscopie

Un instrument rigide permet l'examen du rectum et du sigmoïde distal, alors que qu'un endoscope souple donne un accès visuel à l'ensemble du côlon gauche. L'intestin est préparé par un ou deux lavements au phosphate; une sédation est rarement nécessaire.

Coloscopie

Cet examen permet la visualisation de l'ensemble du côlon et de l'iléon terminal. Afin que la visibilité soit assurée, les matières solides de l'intestin seront éliminées par l'ingestion préalable de liquide permettant un lavage colique. Une analgésie intraveineuse (avec la péthidine) et une sédation (avec le midazolam) sont habituellement nécessaires. La coloscopie est indiquée en cas de changements dans les habitudes de défécation, de saignement rectal ou pour le dépistage du cancer colorectal. Elle peut également être thérapeutique, en servant à la résection de polypes (polypectomie) ou à la diathermie de lésions hémorragiques comme une angiodysplasie. Les complications de la coloscopie, avec ou sans polypectomie, sont une perforation intestinale, des saignements et, en raison de la sédation, une dépression respiratoire et de l'hypotension.

Examen de l'intestin grêle

La longueur de l'intestin grêle (6 à 7 mètres) limite le passage des endoscopes habituels en raison des boucles et de l'inconfort pour le patient.

- L'*entéroscopie* permet la visualisation jusqu'à environ 80 à 100 cm au-delà du duodénum. L'intestin grêle peut être examiné sur toute sa longueur par entéroscopie à double ballon, mais cette technique est limitée à quelques centres spécialisés.
- La *capsule vidéo-endoscopique* est une technique non invasive d'examen de l'intestin grêle. Après une nuit de jeûne, la capsule est avalée et les images sont enregistrées par des capteurs et un enregistreur porté sur une ceinture abdominale.

Ces techniques sont utilisées en cas de soupçon de maladie de l'intestin grêle, par exemple des saignements gastro-intestinaux occultes, la maladie de Crohn ou une tumeur.

Imagerie

Radiographies

Des radiographies simples du thorax et de l'abdomen s'imposent en cas d'abdomen aigu. Elles peuvent montrer une poche d'air formée à la suite d'une perforation viscérale, des boucles intestinales élargies en cas d'occlusion intestinale et une dilatation du côlon chez un patient souffrant de colite ulcéreuse sévère. La calcification du pancréas (juste à gauche de L1) indique une pancréatite chronique ; une accumulation fécale s'observe en cas de constipation.

Ultrasons

L'*échographie transabdominale* est utile pour la visualisation du foie, de la vésicule biliaire, des voies biliaires et des reins. Elle est couramment pratiquée en cas de tests hépatiques anormaux, d'hépatomégalie et de masse abdominale. Elle convient également pour la détection de l'épaississement de la paroi intestinale et pour déterminer l'étendue des segments impliqués dans la maladie de Crohn, mais n'est pas un moyen de diagnostic spécifique de cette maladie. Elle est également utilisée pour guider l'aiguille lors d'une biopsie hépatique ou d'une masse solide, ainsi que pour le drainage de l'ascite et d'un abcès ou d'un empyème.

L'*échographie endoscopique*, ou *écho-endoscopie*, se pratique au moyen d'un endoscope qui se termine par une sonde à ultrasons.

Elle sert à visualiser les parois de la partie supérieure et inférieure du tractus gastro-intestinal et les organes voisins tels que le pancréas et la vésicule biliaire. Elle convient également pour la stadification d'un cancer œsophagien, gastrique ou pancréatique, ou comme imagerie non invasive des voies biliaires (en cas de soupçon de lithiase) et du pancréas.

L'*échographie endoanale et endorectale* implique l'introduction d'un transducteur à ultrasons dans le rectum. Elle est utilisée pour l'évaluation des sphincters anaux, en particulier chez les patients souffrant d'incontinence fécale, et pour la stadification des cancers du rectum.

Tomodensitométrie (TDM)

En cas de maladie gastro-intestinale, on recourt volontiers à la TDM (voir le Glossaire), en particulier pour la stadification d'un cancer intra-abdominal et pour le diagnostic et l'évaluation d'un abdomen aigu, dû soit à une perforation viscérale, soit à une inflammation, par exemple une appendicite. Elle permet aussi de localiser et d'identifier la cause d'une obstruction intestinale et de détecter des calculs rénaux. La colographie par TDM, ou coloscopie virtuelle, offre une vue intraluminale du côlon rempli d'air, simulée par ordinateur. Comme la coloscopie conventionnelle, elle nécessite une préparation intestinale complète (voir en fin de chapitre) et la distension du côlon par de l'air. Les images obtenues peuvent mettre en évidence des polypes (fig. 3.1) et un cancer, mais des biopsies ne peuvent être prélevées, ni les polypes retirés. Elle est principalement utilisée lorsque la coloscopie conventionnelle ne peut être effectuée en raison de l'intolérance du patient ou de difficultés techniques. Une TDM abdominale et pelvienne, sans

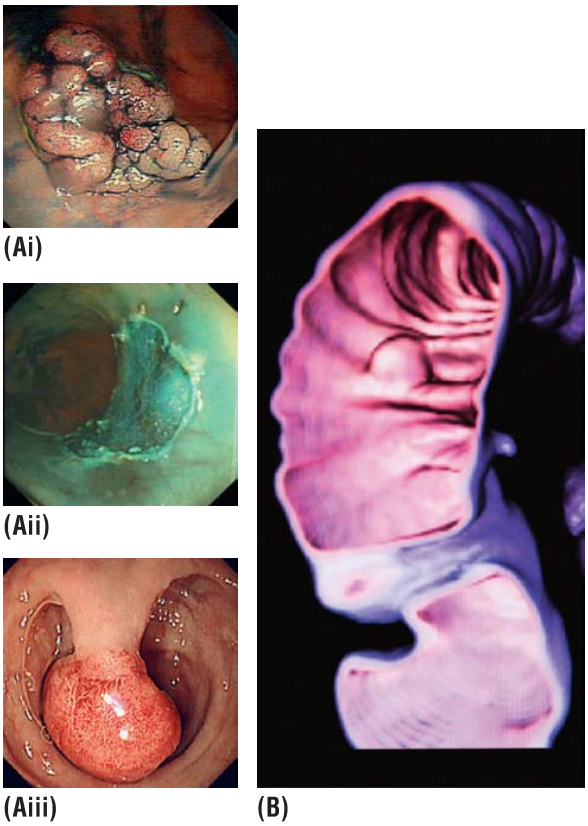


Figure. 3.1. Polypes coliques visibles par coloscopie (Ai–iii) et (B) colographie par TDM.
Le cliché Aii a été pris après résection endoscopique des polypes visibles sur Ai.

préparation, s'avère utile pour la détection d'un cancer du côlon chez un patient fragile ou âgé qui ne peut tolérer la préparation de l'intestin requise pour une colographie conventionnelle ou par TDM.

Les risques liés à la TDM sont les réactions allergiques au produit de contraste intraveineux et l'exposition aux radiations. La dose efficace de radiation abdominale et pelvienne pour une TDM ou une colographie par TDM est de 10 mSv; ce qui équivaut à une exposition d'environ 3 ans au rayonnement naturel de fond. C'est pourquoi des TDM répétées peuvent augmenter le risque de cancer.

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM (voir le Glossaire) est utilisée notamment pour l'évaluation du stade de la maladie de Crohn périanale ou d'un cancer rectal et pour l'examen de l'intestin grêle ou du pancréas, ainsi que dans les cas de maladie hépatobiliaire (cholangiopancréatographie IRM).

Tomographie par émission de positons (TEP)

La TEP (voir le Glossaire) est utilisée avec d'autres techniques d'imagerie comme la TDM dans la recherche d'un cancer éventuel et pour la détection de métastases provenant d'une tumeur connue.

Examens avec produit de contraste

L'ingestion de baryum suivie par rayons X permet l'examen de l'œsophage (gorgée barytée), de l'estomac et du duodénum (repas baryté) et de l'intestin grêle (transit du grêle). Ces techniques sont moins sensibles que l'endoscopie, en particulier pour les petites lésions des muqueuses. Cependant, à la différence de l'endoscopie, la gorgée barytée montrera les troubles de la motilité lors d'un examen pour dysphagie. Le lavement baryté par insufflation rectale d'air et de baryum, après préparation colique complète, sert à l'examen du côlon (voir en fin de chapitre). La coloscopie est généralement la méthode préférée pour examiner le côlon.

Test de physiologie œsophagienne

L'insertion par le nez d'une sonde jusqu'au bas de l'œsophage permet la mesure continue, durant 24 heures, de l'acidité (pH-métrie) et du volume (mesure d'impédance) du reflux de contenu gastrique. Les données sont saisies sur un appareil porté à la ceinture, et transférées à un ordinateur à la fin de la période de 24 heures. On enregistre ainsi la fréquence et la durée des épisodes de reflux et la corrélation avec les symptômes. Le test est indiqué avant le traitement chirurgical du reflux ou en cas de diagnostic difficile.

Pour la manométrie œsophagienne, un tube contenant plusieurs capteurs de pression est introduit dans l'œsophage par le nez. Le péristaltisme et la pression sont mesurés au cours de la déglutition. La manométrie est effectuée chez les patients atteints de dysphagie pour la détection de troubles éventuels de la motilité œsophagienne (voir ci-après).

Bouche

Les affections buccales sont fréquentes et souvent bénignes, bien qu'elles puissent parfois être la cause de symptômes graves.

Ulcérations buccales

Non infectieuses

- Les aphtes récurrents sont la cause la plus fréquente des ulcérations buccales; au moins 20 % de la population en souffrent. Dans la plupart des cas, l'étiologie est inconnue. L'affection se caractérise par le développement récurrent d'ulcères douloureux guérissant spontanément. Le palais est en général indemne. Les corticoïdes topiques soulagent les symptômes, mais n'ont aucun effet sur l'histoire naturelle. Dans quelques cas, les ulcères sont associés à un traumatisme ou une maladie gastro-intestinale et systémique, par exemple une anémie, une maladie inflammatoire de l'intestin, la maladie cœliaque, la maladie de Behçet, le syndrome de Reiter, le lupus érythémateux disséminé, le pemphigus, la pemphigoïde bulleuse ou la prise de certains médicaments.
- Le carcinome spinocellulaire se présente comme un ulcère indolent, généralement sur les bords

latéraux de la langue ou du plancher de la bouche. Les facteurs étiologiques sont le tabac (fumé ou mastiqué) et l'alcool. Le traitement est la chirurgie, la radiothérapie ou une combinaison des deux.

Infectieuses

De nombreuses infections peuvent affecter la bouche, mais la plupart sont d'origine virale et sont causées par :

- l'herpès simplex de type 1 ;
- le virus coxsackie ;
- le zona.

Taches blanches buccales

Les taches blanches buccales sont associées au tabagisme, aux infections à *Candida*, au lichen plan, à un traumatisme et à la syphilis. On utilise le terme de leucoplasie lorsqu'aucune cause locale ne peut être trouvée pour expliquer les taches ou plaques blanches (diagnostic d'exclusion). Une leucoplasie est parfois une lésion précancéreuse ; aussi, afin d'exclure une tumeur maligne, il faut biopsier ces taches blanches. Une leucoplasie velue est une tache blanche due au virus d'Epstein-Barr ; elle se forme sur le côté de la langue et est quasi pathognomonique de l'infection par le VIH ; elle n'est pas précancéreuse.

Glossite atrophique

Des patients carencés en fer, vitamine B_{12} ou folate peuvent avoir une langue lisse, douloureuse, avec perte des papilles filiformes.

Langue géographique

La glossite exfoliatrice marginée affecte 1 à 2 % de la population et se manifeste par des zones discrètes de dépapillation sur le dos de la langue. Celles-ci peuvent être asymptomatiques ou douloureuses. L'étiologie est inconnue et il n'existe aucun traitement spécifique.

Maladies parodontales

Les saignements gingivaux sont le plus souvent causés par une gingivite, une maladie inflammatoire liée à la plaque dentaire. Le saignement peut également être dû à des affections générales comme des troubles de coagulation ou une leucémie. La gingivite aiguë ulcéreuse (angine de Vincent) est caractérisée par des ulcères en forme de cratères et des saignements qui touchent les papilles interdentaires ; les lésions se propagent latéralement le long du rebord gingival. On pense qu'il s'agirait d'une infection à spirochètes favorisée par la malnutrition ou une immunodépression. Le traitement est le métronidazole oral et une bonne hygiène buccodentaire.

Troubles des glandes salivaires

La xérostomie (sécheresse buccale) peut être causée par l'anxiété, des médicaments tels que les antidépresseurs tricycliques, le syndrome de Sjögren et la déshydratation. Le virus des oreillons est responsable de parotidite et des staphylocoques ou streptocoques peuvent également infecter les glandes salivaires. Une lithiase peut se former, habituellement dans le canal de la glande sous-maxillaire, et provoquer un gonflement douloureux de la glande, avant ou pendant la mastication. Parmi les glandes salivaires, c'est dans la parotide que les tumeurs se développent le plus fréquemment, mais elles sont généralement bénignes (par exemple adénome pléomorphe. Le traitement consiste en une résection chirurgicale. Si le nerf crânien VII est impliqué, il faut suspecter la nature maligne de la tumeur.

Œsophage

Les symptômes œsophagiens sont la dysphagie, les brûlures d'estomac, les régurgitations et les douleurs à la déglutition.

- La dysphagie (déglutition difficile) a des causes mécaniques et neuromusculaires (tableau 3.1). Une brève histoire de dysphagie progressive d'abord pour les solides puis pour les liquides est évocatrice d'une sténose mécanique. Une gastroscopie s'impose d'urgence (voir plus haut), notamment pour rechercher une sténose œsophagienne maligne. Une gorgée barytée est l'examen de première ligne le plus indiqué quand les antécédents révèlent que la dysphagie pour les solides et liquides est apparue lente-

ment, et suggèrent de la sorte un trouble de la motilité comme l'achalasie. Une manométrie œsophagienne peut ensuite être nécessaire.

- On parle de brûlure d'estomac lorsque la douleur est rétrosternale ou épigastrique ; elle est produite par le reflux d'acide gastrique dans l'œsophage. Elle peut irradier vers la gorge et être confondue avec une douleur thoracique d'origine cardiaque (voir chap. 10). Elle est souvent aggravée par la flexion ou la position couchée ; elle est soulagée par des antiacides.
- La régurgitation est le reflux spontané du contenu œsophagien dans la bouche et le pharynx. Elle survient en cas de reflux gastro-œsophagien ou de sténose œsophagienne.
- L'odynophagie est une douleur durant la déglutition notamment d'alcool et d'un liquide chaud. Elle suggère une inflammation œsophagienne (œsophagite) en raison d'un reflux gastro-œsophagien, d'une infection œsophagienne, par exemple par le virus herpès simplex ou *Candida*, ou de médicaments tels que le potassium à libération lente ou les bisphosphonates.

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

Le reflux du contenu gastrique dans l'œsophage est un événement normal. Les symptômes ne se manifestent que lorsque le contact du contenu gastrique avec la muqueuse œsophagienne est prolongé.

Physiopathologie

Le tonus du sphincter œsophagien inférieur est réduit, et celui-ci est souvent relâché de manière transitoire. La sensibilité de la muqueuse à l'acide gastrique est accrue et la clairance œsophagienne de l'acide est réduite. Un retard de la vidange gastrique et un reflux prolongé postprandial et nocturne contribuent également. Des dysfonctionnements mécaniques ou fonctionnels dus à une hernie hiatale peuvent contribuer au RGO, mais le reflux peut se produire en l'absence d'hernie hiatale. D'autres facteurs prédisposant au RGO sont l'obésité, la grossesse, la sclérodermie systémique et certains médicaments (par exemple des nitrates, des tricycliques).

Caractéristiques cliniques

Les brûlures d'estomac (voir ci-dessus) constituent le symptôme majeur. Elles peuvent être associées à la régurgitation et à l'odynophagie (voir ci-dessus). L'aspiration du contenu gastrique dans les poumons peut déclencher de la toux et de l'asthme nocturne. Les symptômes ne reflètent pas nécessairement la gravité de l'œsophagite.

Examens

Le diagnostic est clinique et la plupart des patients sont traités sans l'aide d'examens complémentaires. Une gastroscopie est indiquée chez les patients qui, de novo, se plaignent de brûlures d'estomac, qui ont plus de 55 ans ou dont les symptômes sont suspects de tumeur gastro-intestinale supérieure : perte de poids, dysphagie, hématémèse, anémie. Elle l'est également pour la surveillance des complications du reflux (voir « Œsophage de Barrett » ci-dessous), ainsi que chez les patients qui ne répondent pas bien aux traitements.

La *gastroscopie* peut montrer une œsophagite (érythème muqueux, érosions et ulcérations), une hernie hiatale ou l'œsophage de Barrett. La muqueuse œsophagienne peut être normale chez les patients souffrant de reflux.

La *surveillance du pH intraluminal ou d'impédance durant 24 heures* (voir plus haut) est habituellement réservée à la confirmation du RGO avant la chirurgie ou lorsque la réponse aux doses habituelles d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) est inadéquate (voir fin de chapitre).

Soins

Des mesures conservatrices – comme perdre du poids, éviter les excès d'alcool et l'ingestion d'aliments aggravant, arrêter le tabac –, lorsqu'elles sont associées à des antiacides simples, sont souvent suffisantes en cas de symptômes légers et en l'absence d'œsophagite. Les patients présentant des symptômes sévères ou avec une pathologie avérée (œsophagite ou complications) requièrent un IPP.

- Les *antiacides à base d'alginate* sont habituellement les traitements de première ligne ; ils empêchent le reflux en couvrant de mousse le contenu gastrique.

- Les *antagonistes des récepteurs* H_2 (ranitidine par exemple) améliorent les symptômes des brûlures d'estomac.
- Les *agents prokinétiques* tels que le métoclopramide et la dompéridone sont parfois utiles.
- Les *IPP* (par exemple oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole, pantoprazole) inhibent l'hydrogène-potassium ATPase gastrique et bloquent la sécrétion d'acide. Ce sont de puissants agents bloquants de la production d'acide et des médicaments de choix pour tous les cas, sauf les plus bénins. Étant donné la propension à la rechute des symptômes de reflux, maintenir un traitement anti-acide est souvent nécessaire. Dans ce cas, l'objectif est d'atteindre la dose minimale nécessaire pour contrôler les symptômes (*step-down* ou démarche descendante).
- La *chirurgie* peut être nécessaire pour les quelques patients qui continuent à souffrir malgré un traitement médical complet, ou chez les patients jeunes chez qui les symptômes reviennent rapidement à l'arrêt du traitement. Par laparoscopie, on suture le fundus de l'estomac autour de l'œsophage inférieur afin de produire une valve antireflux (fundoplicature de Nissen). Les complications propres à cette intervention sont la dysphagie et les ballonnements.

Complications

Formation d'une sténose œsophagienne

La sténose se manifeste par une aggravation progressive de la dysphagie. Elle est traitée par dilatation endoscopique et par la prise d'un IPP en permanence. Un RGO chronique peut également favoriser le développement d'un *anneau de Schatzki* (sténose localisée à la jonction gastro-œsophagienne), qui se manifeste aussi par de la dysphagie.

Œsophage de Barrett

L'œsophage de Barrett est défini par le remplacement de l'épithélium pavimenteux stratifié qui tapisse normalement l'œsophage distal par un épithélium cylindrique anormal (métaplasie cylindrique intestinale). Il se développe en réaction à un reflux acide de longue date, et est irréversible. Le diagnostic est fondé sur les aspects endoscopiques et des biopsies de l'épithélium cylindrique ; l'épithélium, de pâle et brillant qu'il était à l'état normal, est devenu rougeâtre. L'œsophage de Barrett peut dégénérer en adénocarcinome. Les patients atteints de cette maladie sont traités par un IPP et font l'objet d'une surveillance endoscopique tous les 2 ans, avec de multiples biopsies qui permettent de suivre la dysplasie et l'éventuel développement d'un carcinome. La détection et le traitement de l'œsophage de Barrett sont des matières controversées et mouvantes. Le dépistage endoscopique de l'œsophage de Barrett est généralement recommandé chez les patients qui souffrent de brûlures d'estomac depuis plus de 10 ans. Une dysplasie de haut grade (confirmée par deux pathologistes) qui apparaît au cours du suivi endoscopique constitue un risque significatif de cancer ; dans ce cas, les options thérapeutiques comprennent une œsophagectomie (pour un patient jeune et solide), une résection endoscopique des muqueuses (pour une zone localisée de haute dysplasie) ou une ablation endoscopique des tissus dysplasiques (thérapie photodynamique ou par radiofréquence). Les patients atteints de dysplasie de bas grade sont soumis à une surveillance endoscopique plus intensive, tous les 6 à 12 mois.

Achalasie

Cette affection, d'étiologie inconnue, se manifeste par une altération du transit œsophagien liée à un trouble du péristaltisme et un manque de relaxation du sphincter œsophagien inférieur.

Pathologie

Le nombre de cellules ganglionnaires dans les plexus nerveux de la paroi œsophagienne est réduit, et l'on note une dégénérescence du nerf vague.

Caractéristiques cliniques

L'achalasie survient à tout âge mais elle est rare dans l'enfance. Habituellement, le patient rapporte une longue histoire de dysphagie, tant pour les liquides que les solides, pouvant être associée à une régurgitation. Une douleur thoracique rétrosternale peut se manifester et être diagnostiquée à tort comme de l'angor cardiaque.

Examens

- Le premier examen à demander est la *gorgée barytée*; elle montre un œsophage dilaté avec une extrémité progressivement effilée (difformité en bec). Le péristaltisme est absent, mais parfois surviennent des contractions du corps œsophagien asynchrones et sans but.
- La *manométrie œsophagienne* confirme le diagnostic. elle démontre l'absence de péristaltisme et de relâchement du sphincter inférieur à la déglutition.
- Une *gastroscopie* peut être nécessaire afin d'exclure un cancer de l'œsophage, qui peut produire des symptômes similaires et une pseudoachalasie aux rayons X.
- La *radiographie thoracique* n'est pas nécessaire pour le diagnostic. Elle peut montrer un œsophage dilaté avec un niveau liquide derrière le cœur. L'ombre gazeuse du fundus est absente.

Soins

Il n'existe aucun remède. Les objectifs du traitement sont le soulagement des symptômes et l'amélioration de la vidange œsophagienne. La dilatation par ballonnet endoscopique (risque de 2 % de perforation) et la section chirurgicale du sphincter inférieur (cardiomyotomie de Heller) sont les traitements les plus efficaces. Pour détendre le sphincter, on peut recourir à des nitrates ou à la nifédipine par voie orale, ou encore recourir à l'injection endoscopique de toxine botulinique dans le sphincter. Ce traitement médical, d'efficacité limitée, sera réservé aux patients âgés ou fragiles pour lesquels les méthodes invasives sont trop risquées. Le RGO est une complication de tous les traitements, en particulier de la chirurgie.

Complications

L'incidence du carcinome spinocellulaire œsophagien est légèrement augmentée tant chez les patients traités que non traités.

Sclérodermie systémique

Chez la plupart des patients atteints de sclérodermie systémique, l'œsophage est atteint. La couche musculaire lisse est remplacée par du tissu fibreux et le tonus du sphincter œsophagien inférieur est réduit, ce qui entraîne un RGO. Les symptômes sont dus à une motilité moindre et au reflux, qui conduit à une œsophagite et à des sténoses. Aussi, le traitement est celui du reflux et de la prévention de sténose.

Autres troubles de la motilité œsophagienne

La manométrie œsophagienne permet d'en distinguer trois : le spasme œsophagien diffus (contractions simultanées dans l'œsophage distal), l'œsophage casse-noisettes (ondes péristaltiques de grande amplitude) et le sphincter œsophagien inférieur hypertendu (élévation de la pression au repos). Les patients se plaignent de douleurs thoraciques et de dysphagie ; des anomalies peuvent être détectées par la gorgée barytée (aspect en tire-bouchon dans le spasme œsophagien diffus) et par manométrie. Les nitrates et les inhibiteurs calciques, par exemple la nifédipine orale, atténuent parfois les symptômes. Le traitement du RGO peut aider.

Hernie hiatale

Une partie de l'estomac passe à travers le hiatus œsophagien du diaphragme.

- La *hernie par glissement* représente plus de 95 % des cas. La jonction gastro-œsophagienne glisse à travers le hiatus et reste au-dessus du diaphragme. Une hernie hiatale par glissement ne cause aucun symptôme, sauf si elle est associée à un reflux.
- Les *hernies para-œsophagiennes* sont rares. Le fundus gastrique s'enroule à travers le hiatus aux côtés de l'œsophage, la jonction gastro-œsophagienne restant en dessous du diaphragme. Il existe un risque sérieux de complications, notamment de volvulus gastrique (rotation avec étranglement de l'estomac), de saignement et de troubles respiratoires. Elles doivent être traitées chirurgicalement.

Sténoses œsophagiennes bénignes

Les causes varient géographiquement; dans les pays développés, la sténose peptique bénigne secondaire à un RGO de longue date est la cause la

plus fréquente. D'autres causes sont les séquelles de l'ingestion de produits corrosifs, de la radiothérapie, d'un traitement endoscopique des varices œsophagiennes ou d'un maintien prolongé d'une sonde nasogastrique. La dysphagie est le principal symptôme ; le traitement est une dilatation endoscopique, la prise d'un IPP et, parfois, la chirurgie.

Perforation de l'œsophage

Une *perforation iatrogène* survient après dilatation endoscopique d'une sténose œsophagienne (généralement maligne) ou comme traitement de l'achalasie, plus rarement après placement d'une sonde nasogastrique.

Une *rupture traumatique ou spontanée de l'œsophage* survient après un traumatisme thoracique contondant ou des vomissements violents (syndrome de Boerhaave). Les symptômes sont une douleur thoracique aiguë, de la fièvre, de l'hypotension et de l'emphysème sous-cutané (crépitations).

La radiographie thoracique peut être normale ou montrer l'air dans le médiastin et le cou, ainsi qu'un épanchement pleural. La TDM ou l'ingestion d'un produit de contraste soluble dans l'eau permet le diagnostic.

Le traitement doit être appliqué dans une unité chirurgicale ; il consiste en antibiothérapie intraveineuse, alimentation parentérale totale et réanimation hydroélectrolytique. La réparation chirurgicale peut être immédiatement nécessaire ou peut être indiquée pour les patients chez qui le traitement conservateur a échoué.

Tumeurs malignes œsophagiennes

Pathologie

- Épithélioma spinocellulaire, généralement dans le tiers moyen de l'œsophage
- Adénocarcinome, dans le tiers inférieur de l'œsophage.

Épidémiologie et facteurs étiologiques

L'incidence de l'*épithélioma spinocellulaire* est de 5 à 10 pour 100 000 au Royaume-Uni, mais à l'échelle mondiale, elle varie grandement, étant particulièrement élevée en Chine et dans certaines régions d'Afrique et d'Iran. Ce cancer est plus fréquent dans le groupe d'âge de 60 à 70 ans. Les principaux facteurs de risque sont le tabagisme et la consommation excessive d'alcool. D'autres facteurs de risque sont importants dans certaines régions, en liaison notamment avec une forte consommation de poisson salé et de légumes marinés et l'ingestion d'aliments et de boissons très chaudes. Une maladie œsophagienne préexistante (achalasie et sténoses caustiques) et une maladie cœliaque augmentent également le risque.

L'*adénocarcinome* fait suite à la métaplasie de Barrett (voir plus haut). Le tabagisme et l'obésité sont des facteurs de risque.

Caractéristiques cliniques

La dysphagie est progressive (d'abord pour les solides, puis pour les liquides) et s'accompagne d'un amaigrissement. Une rétention du bol alimentaire ou une infiltration locale peut provoquer des douleurs thoraciques. Les signes physiques sont généralement absents.

Examens

Les examens ont pour but de confirmer le diagnostic et de permettre la stadification de la tumeur (système TNM, voir le Glossaire).

- Le diagnostic repose sur la gastroscopie et la biopsie tumorale. Une gorgée barytée montrera la zone rétrécie, mais ne permet pas le prélèvement de biopsie.
- La stadification s'effectue d'abord par TDM thoracique et abdominale à la recherche de métastases à distance. Les patients sans évidence de maladie métastatique et qui sont potentiellement curables subissent alors une échographie endoscopique qui permet la stadification locale de la tumeur par évaluation de l'invasion pariétale et de l'extension ganglionnaire. La tomographie par émission de positons est plus sensible que la TDM pour détecter les métastases à distance. Une laparoscopie peut être indiquée pour la détection d'une maladie péritonéale occulte.

Soins

La résection chirurgicale offre les meilleures chances de guérison ; elle est réalisée lorsque la

tumeur n'a pas infiltré l'extérieur de la paroi de l'œsophage. Elle est combinée avec une chimiothérapie préopératoire avec ou sans radiothérapie (traitement néoadjuvant). Cependant, plus de la moitié des patients présentent une maladie localement avancée ou métastatique incurable. La chimiothérapie systémique peut améliorer temporairement les symptômes chez les patients avec une maladie métastatique, bien que les traitements locaux puissent être nécessaires pour le soulagement de la dysphagie. Il s'agit notamment de l'insertion endoscopique d'une endoprothèse métallique expansive à travers la tumeur, ou de la destruction de la tumeur par rayon laser ou injection d'alcool. Pour les patients non atteints de maladie métastatique mais porteurs d'une tumeur localement non résécable, la radiothérapie et la chimiothérapie combinées peuvent ralentir l'évolution et prolonger la survie.

Pronostic

Le pronostic est globalement mauvais, avec 10 % de survie à 5 ans.

Tumeurs bénignes œsophagiennes

Voir p. 62 («Tumeurs stromales gastro-intestinales» [TSGI]).

Estomac et duodénum

Les principales fonctions de l'estomac sont les suivantes :

- émulsifier les graisses et fragmenter mécaniquement la nourriture ;
- servir de réservoir alimentaire ;
- sécréter le facteur intrinsèque, nécessaire à l'absorption de la vitamine B_{12}, (voir chap. 5) et l'acide gastrique par les cellules pariétales du fundus. L'acide gastrique déclenche le processus de digestion protéique et exerce un rôle protecteur en détruisant les bactéries. La sécrétion d'acide est amplifiée par stimulation du nerf vague, par l'histamine et la gastrine. Elle est inhibée par la somatostatine provenant des cellules D antrales ;
- la sécrétion de mucus et de pepsinogène par les cellules principales du fundus ; l'acide gastrique convertit le pepsinogène en pepsine, qui digère les protéines.

Infection à *Helicobacter pylori*

H. pylori est une bactérie à Gram négatif, de forme spiralée, productrice d'uréase, trouvée principalement dans l'antre gastrique et dans les zones de métaplasie gastrique dans le duodénum. Elle est étroitement associée à une gastrite chronique active, aux ulcères gastrique et duodénal, au cancer gastrique et au lymphome gastrique à cellules B (voir plus loin). La plupart des patients infectés sont toutefois asymptomatiques.

Épidémiologie

L'infection survient durant l'enfance et persiste toute la vie si elle n'est pas traitée. L'incidence augmente avec l'âge probablement parce que l'infection a été contractée dès l'enfance quand l'hygiène était médiocre. L'infection prévaut dans les milieux dont le niveau socioéconomique est bas ; elle est plus fréquente dans les pays en développement. Elle est transmise probablement par voie orale-orale ou fécale-orale.

Caractéristiques clinicopathologiques

L'infection à *H. pylori* cause une gastrite (voir plus loin) qui touche principalement l'antre de l'estomac. Chez certaines personnes, la gastrite implique le corps de l'estomac, entraînant une gastrite atrophique et, dans certains cas, une métaplasie intestinale, qui est un état précancéreux.

Diagnostic de l'infection

Les examens peuvent être invasifs ou non (tableau 3.3). Certains patients devront subir une endoscopie avec des biopsies antrales.

Soins

L'éradication d'*H. pylori* est indiquée pour tous les patients atteints d'ulcère gastroduodénal, de gastrite atrophique, de lymphome B gastrique (abordé plus loin), après résection d'un cancer

Tableau 3.3. Diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori*

	Méthode	Indication principale	Commentaires
Examens non invasifs			
Test respiratoire à l'urée au ^{13}C	Hydrolyse de l'urée marquée au ^{13}C ingérée par *H. pylori* avec production de ^{13}C dans l'air expiré	Diagnostic de l'infection Suivi après l'éradication	Très sensible et spécifique Résultats faussement négatifs après l'usage récent d'IPP ou d'antibiotique
Recherche d'antigène dans les selles	Test immunologique au moyen d'anticorps monoclonaux		
Sérologie	Détection des anticorps sériques	Diagnostic de l'infection	L'imprécision limite son usage
		Études épidémiologiques	Les anticorps persistent après guérison de l'infection
Examens invasifs (biopsie endoscopique de la muqueuse gastrique)			
Test rapide à l'uréase	L'uréase d'*H. pylori* produit de l'ammoniaque à partir de l'urée, ce qui cause un changement de couleur de l'indicateur de pH	Diagnostic de l'infection chez des patients soumis à une endoscopie	Très sensibles et spécifiques
			Résultats faussement négatifs après saignement gastro-intestinal supérieur récent et usage récent d'IPP ou d'un antibiotique
Histologie	Détection directe du micro-organisme		Sujette à erreur d'échantillonnage et à la diversité des examinateurs

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons.

gastrique et chez les patients souffrant de dyspepsie (stratégie « tester et traiter » ; voir plus loin). Elle est également indiquée pour les personnes qui ont un parent au premier degré ayant eu un cancer gastrique. La récidive est rare après éradication réussie. Plusieurs traitements sont disponibles, bien que la trithérapie fondée sur les IPP en cure de 7 jours soit préférée. Les exemples sont :

- oméprazole 20 mg + métronidazole 400 mg + clarithromycine 500 mg – tous deux fois par jour ;
- oméprazole 20 mg + amoxicilline 1 g + clarithromycine 500 mg – tous deux fois par jour.

Ulcère gastroduodénal

Un ulcère est dit peptique lorsqu'il affecte une muqueuse exposée à une agression acide. C'est dans l'estomac et le duodénum proximal que la plupart se développent.

Épidémiologie

Les ulcères duodénaux sont deux à trois fois plus fréquents que les ulcères gastriques et touchent 15 % de la population à un moment donné. Ils sont plus fréquents chez les personnes âgées et la variation géographique de l'incidence est importante.

Étiologie

H. pylori et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ainsi que l'aspirine sont la cause de la plupart des cas. L'administration simultanée de corticoïdes et d'AINS augmente le risque d'ulcère. Le tableau 3.4 reprend les mécanismes potentiels expliquant l'induction d'ulcère par *H. pylori*. On pense que la réduction de la résistance de la muqueuse gastrique est la cause principale d'ulcère gastrique puisque, contrairement à ce qui prédispose à l'ulcère duodénal, la sécrétion d'acide gastrique est réduite. L'aspirine et les AINS

Tableau 3.4. Propositions de mécanismes pathogéniques d'*H. pylori*

Sécrétion accrue d'acide gastrique due à : – une sécrétion accrue de gastrine – une augmentation des cellules pariétales – une gastrite antrale diminuant la production de somatostatine
Altération de la couche protectrice des muqueuses
Réduction de la production duodénale de bicarbonate
Production de facteurs de virulence : – toxine vacuolisante (Vac A) – protéine associée cytotoxique (CagA) – uréase – facteurs d'adhérence

causent des ulcères, au moins en partie, par réduction de la production de prostaglandines (par inhibition de la cyclooxygénase-1) qui assurent la protection des muqueuses du tractus gastro-intestinal supérieur. Des causes moins fréquentes d'ulcère gastroduodénal sont l'hyperparathyroïdie, le syndrome de Zollinger-Ellison (voir le tableau 4.15), une insuffisance vasculaire, la sarcoïdose et la maladie de Crohn.

Caractéristiques cliniques

Une sensation de brûlure épigastrique est le symptôme le plus courant ; elle est habituellement soulagée par des antiacides, avec un effet variable de la nourriture. Un ulcère duodénal se manifeste en général par des douleurs qui surviennent quand le patient a faim et souvent durant la nuit. D'autres symptômes, comme des nausées, des brûlures d'estomac et des flatulences, peuvent survenir. Parfois, les ulcères peuvent aboutir à une perforation ou à une hémorragie indolore.

Examens

Les patients de moins de 55 ans avec des symptômes de type ulcère devraient subir des tests non invasifs pour infection à *H. pylori* (tableau 3.3) ; une endoscopie digestive haute n'est généralement pas nécessaire (voir traitement de la dyspepsie plus loin). Chez les patients qui subissent une endoscopie et se trouvent avoir un ulcère gastrique, plusieurs biopsies doivent être prélevées à partir du centre et du bord de l'ulcère, car il est souvent impossible de distinguer à l'œil nu un ulcère bénin d'un malin. Un repas baryté est utile si une obstruction gastrique est suspectée.

Soins

Ulcères associés à *H. pylori*

Les schémas thérapeutiques (voir plus haut) qui ont éliminé *H. pylori* entraînent des taux de cicatrisation de plus de 90 % et préviennent les récidives. Il n'est généralement pas nécessaire de poursuivre le traitement antisécrétoire (avec un IPP ou un antagoniste des récepteurs H_2), à moins qu'une hémorragie ou une perforation ne complique l'ulcère. Cette stratégie thérapeutique est indiquée chez tous les patients atteints d'une maladie peptique associée à *H. pylori*. L'éradication est confirmée par un test respiratoire à l'urée ou le dépistage de l'antigène fécal chez les patients qui demeurent symptomatiques ou qui ont eu une complication ulcéreuse.

Ulcères gastroduodénaux sans *H. pylori*

Ces ulcères sont habituellement liés à la prise d'aspirine ou d'AINS. Un IPP avec, si possible, arrêt de l'aspirine ou de l'AINS, est un traitement efficace. Après cicatrisation de l'ulcère, la prise d'AINS ne peut être poursuivie qu'avec un IPP prophylactique, ou l'AINS doit être remplacé par un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2.

Une endoscopie de contrôle avec biopsie est réalisée pour tous les ulcères gastriques afin de confirmer la guérison et d'exclure une tumeur maligne (les biopsies initiales peuvent avoir été faussement négatives).

Chirurgie

Désormais, la chirurgie est rarement nécessaire pour un ulcère gastroduodénal ; elle est réservée au traitement des complications.

Complications

Perforation

Une perforation est rare. L'ulcère duodénal perfore plus fréquemment que l'ulcère gastrique, généralement dans la cavité péritonéale. Le traitement est la fermeture chirurgicale de la perforation et le drainage de l'abdomen. *H. pylori* devrait ensuite être éradiqué. Un traitement conservateur avec perfusion intraveineuse et antibiotique peut être indiqué chez les patients âgés ou très malades.

Obstruction gastrique

L'obstruction gastrique due à un ulcère est devenue rare, le carcinome étant la cause la plus

fréquente. L'obstruction survient en raison d'un œdème ou de cicatrices développées lors de la guérison. Des vomissements en jet et copieux constituent le principal symptôme ; un clapotis peut être détectable cliniquement. En raison de la perte d'acide, une alcalose métabolique peut se développer. En cas d'ulcère gastroduodénal, le traitement conservateur, c'est-à-dire un IPP associé à l'aspiration nasogastrique et au remplacement des liquides et des électrolytes, suffira généralement à résorber l'œdème. La chirurgie est rarement nécessaire.

Hémorragie

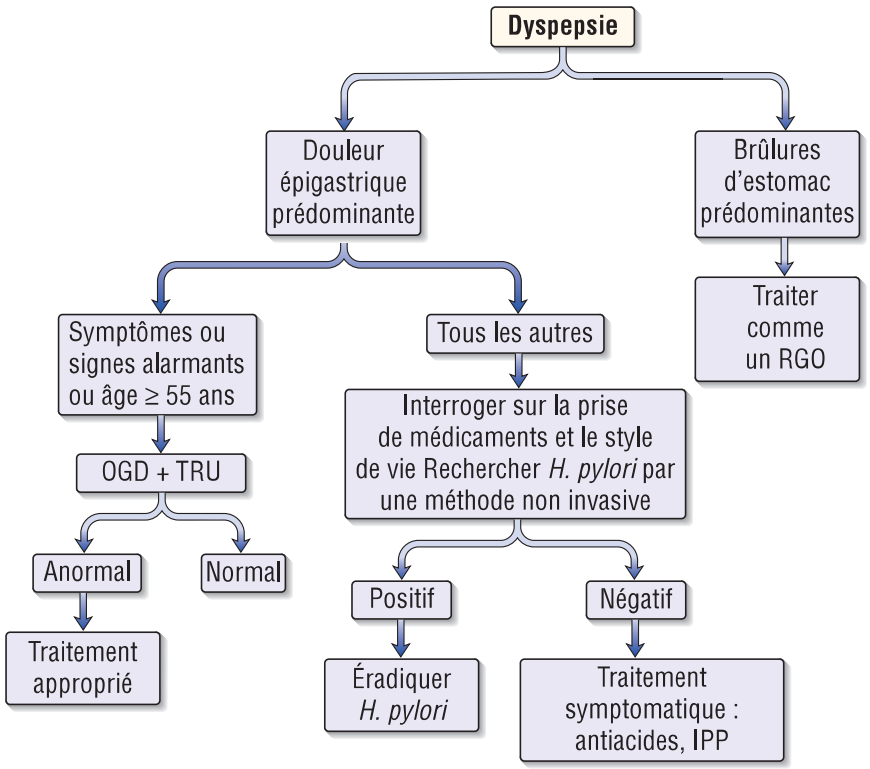
Voir p. 87.

Traitement de la dyspepsie

Chez la plupart des jeunes souffrant de dyspepsie, il est rare de trouver une pathologie gastro-intestinale grave. Aussi, vu l'étroite association d'*H. pylori* à la maladie ulcéreuse et la capacité de détecter *H. pylori* par des méthodes non invasives, l'endoscopie est inutile chez la plupart des patients. La figure 3.2 décrit le traitement de la dyspepsie.

Gastropathie et gastrite

Gastropathie est le terme qui désigne une altération de la muqueuse gastrique consistant en lésions épithéliales avec troubles de la régénération cellulaire, la réaction inflammatoire étant faible ou absente. La *gastrite* est une inflammation de la muqueuse gastrique. Cette distinction a causé beaucoup de confusion, puisque « gastrite » est le terme souvent utilisé pour décrire les caractéristiques endoscopiques ou radiologiques de la muqueuse gastrique plutôt que des aspects histologiques spécifiques.



Notes:

- Symptômes ou signes alarmants : dysphagie, amaigrissement, vomissement, saignement gastro-intestinal, masse épigastrique.
- La douleur pourrait provenir du tractus biliaire ou du pancréas ; le patient doit subir une échographie ou une TDM.

Figure. 3.2. Démarche diagnostique chez les patients se plaignant de dyspepsie.
RGO : reflux gastro-œsophagien ; TRU : test rapide à l'uréase ; OGD : œsophagogastroduodénoscopie ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons ; TDM : tomodensitométrie.

Gastropathie

La cause la plus fréquente de gastropathie est la prise d'aspirine ou d'autres AINS. Ces médicaments épuisent les prostaglandines de la muqueuse, en inhibant la voie de la cyclo-oxygénase, ce qui conduit aux dommages tissulaires. D'autres causes sont des infections, par exemple par le cytomégalovirus ou le virus herpès simplex, ainsi que l'alcool en forte concentration. Des érosions gastriques peuvent également survenir après un stress grave (ulcère de stress), des brûlures (ulcère de Curling) et une maladie rénale ou hépatique. Les symptômes comprennent une indigestion, des vomissements et des hémorragies, mais la relation avec les observations endoscopiques et pathologiques est faible. Des érosions (excoriations superficielles de la muqueuse < 3 mm) et des hémorragies sous-épithéliales sont fréquemment constatées à l'endoscopie. Pour le traitement, un IPP est associé, si possible, à la suppression de la cause. Pour prévenir de nouvelles lésions chez les patients qui continuent à prendre de l'aspirine ou un AINS, un traitement prophylactique s'impose.

Gastrite

La cause la plus fréquente d'une gastrite est l'infection à *H. pylori*. D'autres causes sont la gastrite auto-immune (la cause de l'anémie pernicieuse associée à des anticorps dirigés contre les cellules pariétales gastriques et contre le facteur intrinsèque), les virus et le reflux duodénogastrique. La gastrite est un diagnostic histologique ; elle est généralement découverte fortuitement lors d'une biopsie de la muqueuse gastrique prélevée par endoscopie à des fins histologiques. Elle est classée comme aiguë ou chronique. L'inflammation aiguë est associée à une infiltration de neutrophiles, tandis que l'inflammation chronique est caractérisée par des cellules mononucléées, principalement des lymphocytes, des plasmocytes et des macrophages. La gastrite est généralement asymptomatique ; la question de savoir si la gastrite à *H. pylori* produit elle-même une dyspepsie fonctionnelle est controversée (voir plus loin). À l'endoscopie, la muqueuse peut paraître rouge ou normale. Aucun traitement spécifique n'est requis, bien que l'éradication de *H. pylori* soit souvent entreprise.

Cancer gastrique

Épidémiologie

Le cancer gastrique est le quatrième cancer le plus courant dans le monde entier et la deuxième cause de mortalité liée au cancer. L'incidence augmente avec l'âge et les hommes sont plus fréquemment atteints. La fréquence varie à travers le monde, étant plus grande au Japon et au Chili, et relativement moindre aux états-Unis. Bien que l'incidence décroisse globalement dans le monde entier, la fréquence des cancers gastriques proximaux augmente dans les pays occidentaux.

Étiologie

L'étiologie n'est pas connue ; l'infection à *H. pylori* est impliquée, en provoquant une gastrite chronique qui, chez certains individus, conduit à une gastrite atrophique et à une métaplasie intestinale précancéreuse. Les autres facteurs de risque relèvent du style de vie : tabagisme, alimentation pauvre en fruits et légumes ou riche en aliments fumés, conservés et salés. L'anémie pernicieuse, des antécédents familiaux de cancer gastrique et les suites d'une gastrectomie partielle sont d'autres facteurs.

Pathologie

Les tumeurs se développent le plus souvent dans l'antre et sont presque toujours des adénocarcinomes. Ce sont des lésions soit localisées et ulcérées avec des bords enroulés (intestinal, type 1), soit diffuses avec une propagation sous-muqueuse étendue, donnant l'image de linite plastique (diffuse, type 2).

Caractéristiques cliniques

Une douleur semblable à celle de l'ulcère gastroduodénal est le symptôme le plus commun. Lorsque la maladie est plus avancée, les nausées, l'anorexie et la perte de poids sont fréquentes. Les tumeurs situées près du pylore obstruent le transit, alors que celles du cardia causent des vomissements et de la dysphagie. Près de 50 % des patients ont une masse palpable épigastrique, et un ganglion lymphatique est parfois détecté dans le creux susclaviculaire (nœud de Virchow). Des métastases hépatiques et péritonéales causent de

l'ascite et une hépatomégalie. Les manifestations cutanées associées à un cancer, telles que la dermatomyosite (voir chap. 7) et l'acanthosis nigricans (voir chap. 18), sont parfois associées.

Examens

La gastroscopie avec biopsie est l'examen initial de choix. La TDM, l'échographie endoscopique et la laparoscopie sont utilisées ensuite pour la stadification de la tumeur, comme pour un cancer œsophagien (voir plus haut).

Soins

La chirurgie est le traitement le plus efficace, si la tumeur est opérable. Une chimioradiothérapie postopératoire adjuvante est administrée pour les tumeurs plus avancées. Une chimiothérapie palliative est parfois utilisée pour des lésions non résécables ; elle procure une modeste amélioration de la survie.

Pronostic

La survie globale est faible, la survie à 5 ans n'étant que de 10 %, mais elle atteint 50 % après une chirurgie « curative ». Elle atteint même 90 % au Japon, où il existe un programme de dépistage endoscopique actif, qui permet un diagnostic précoce et des mesures chirurgicales efficaces.

Autres tumeurs gastriques

- Les *tumeurs stromales gastro-intestinales* (TSGI) constituent le type le plus commun des tumeurs stromales ou mésenchymateuses de l'appareil digestif. Elles surviennent le plus souvent dans l'estomac et l'intestin grêle proximal. Auparavant, elles étaient considérées comme bénignes, mais à long terme, la plupart ont un potentiel malin. Elles sont généralement asymptomatiques et découvertes fortuitement lors d'une endoscopie digestive haute pour dyspepsie. Elles peuvent s'ulcérer et saigner. Le traitement est la résection chirurgicale ou, en cas de tumeur avancée, l'utilisation du médicament imatinib (voir chap. 6).
- Le *lymphome gastrique* dérive du tissu lymphoïde associé aux muqueuses et est appelé MALTome (pour *mucosa associated lymphoid tissue tumour*). Le lymphome gastrique se manifeste de la même façon que le carcinome gastrique. La plupart sont associés à l'infection à *H. pylori* et certains peuvent être traités par la simple éradication de la bactérie. D'autres patients sont traités par la chirurgie ou la chimiothérapie avec ou sans radiothérapie.
- Les *polypes gastriques* sont peu fréquents et peuvent généralement se régénérer. Les polypes adénomateux sont rares.

Saignements gastro-intestinaux

Saignements gastro-intestinaux supérieurs aigus

Il s'agit d'une urgence fréquente avec un taux global de mortalité de 5 à 12 %. Une hématémèse est le vomissement de sang. Le terme méléna désigne des selles noirâtres (la coloration est due au sang altéré), ce qui, en général, est la conséquence d'un saignement dans un site proximal du jéjunum. Une hémorragie gastro-intestinale supérieure aiguë et massive peut se manifester par la présence de sang frais dans les selles, presque toujours en association avec un choc.

Étiologie

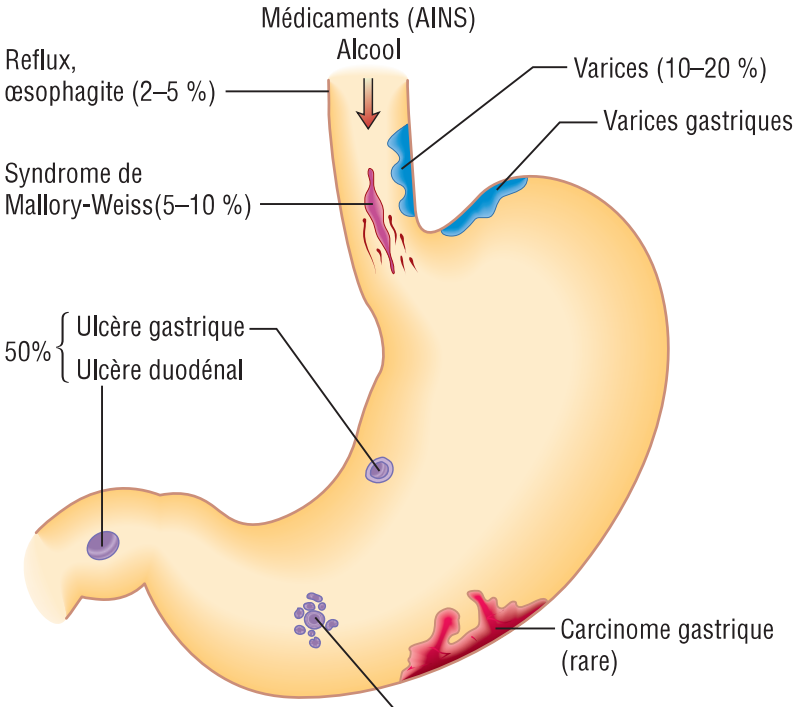
Un ulcère gastroduodénal est la cause la plus fréquente, l'hémorragie étant déclenchée souvent par l'ingestion d'aspirine ou d'AINS (fig. 3.3). L'incidence relative varie en fonction de la population de patients. Les anticoagulants ne causent pas eux-mêmes de saignements, mais ils les aggravent.

Soins

L'encadré 3.1 – Urgence énumère les mesures d'urgence.

Prise en charge immédiate

Deux canules intraveineuses de gros calibre (calibre 16) doivent être placées dans une veine périphérique ; le sang collecté servira aux analyses suivantes : hémogramme complet, biochimie hépatique, dosage d'urée et des électrolytes, test d'hémostase avec identification du groupe sanguin et conservation de l'échantillon pour un complément de typage si nécessaire (« *group and*



Autres causes fréquentes
Télangiectasie héréditaire
(syndrome d'Osler-Weber-Rendu)
Pseudoxanthome élastique
Dyscrasies sanguines
Anomalie vasculaire gastrique de Dieulafoy
Gastropathie portale
Fistule après une greffe aortique
Hémobilie (saignement dans l'arbre biliaire)

Figure. 3.3. Causes d'hémorragie digestive haute avec leur fréquence approximative.

save »). Il faut aussi typer l'échantillon et au moins 4 unités de sang si l'hémorragie paraît importante (pression artérielle < 100 mmHg, pouls > 100 pulsations par minute, extrémités froides avec remplissage capillaire lent, Hb < 10 g/dl). Une perfusion d'une solution saline à 0,9 % est lancée, alors que l'on procède à un examen physique et au recueil des antécédents.

Évaluation des risques

Les risques sont évalués sur la base d'un système de notation telles que le score Rockall (tableau 3.5). Il aide à identifier les personnes à risque élevé d'hémorragie récurrente, voire mortelle, et ceux à faible risque qui peuvent quitter l'hôpital à bref délai (score 0 de préendoscopie, et score ≤1 de postendoscopie).

Réanimer

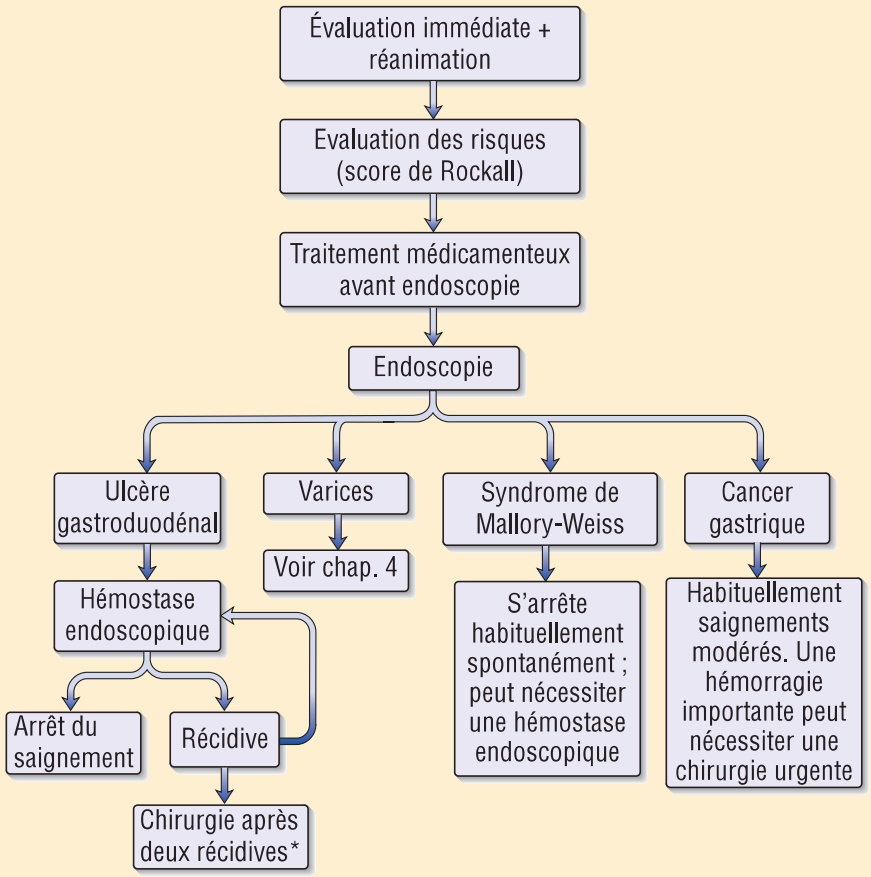
Chez de nombreux patients, aucun traitement spécifique n'est requis; le saignement s'arrête spontanément et le patient peut compenser les pertes sanguines. En cas d'hémorragie importante (voir ci-dessus) ou de signes cliniques de choc, une transfusion sanguine urgente est nécessaire (voir chap. 12). La surveillance du pouls et de la pression veineuse centrale guidera les besoins transfusionnels.

Thérapie médicamenteuse avant endoscopie

- *L'aspirine, les AINS et la warfarine* sont arrêtés et, si nécessaire, le rapport international normalisé est inversé (voir « Warfarine » au chap. 5). Il faut consulter un cardiologue avant d'arrêter l'aspirine et le clopidogrel chez les patients à faible risque d'hémorragie.
- *Un IPP* (oméprazole, 80 mg en bolus IV, suivi d'une perfusion de 8 mg/h) est administré aux patients à haut risque (score de Rockall ≥4) et chez qui une endoscopie immédiate est impossible.

ENCADRÉ 3.1 – URGENCE

Traitement de l'hémorragie digestive haute*



N.B. Des causes moins fréquentes d'hémorragie digestive haute ne sont pas reprises dans cet arbre décisionnel.
* Penser à l'angiographie avec embolisation des lésions hémorragiques pour les patients à haut risque chirurgical.

- *Des antibiotiques* sont administrés aux patients suspects d'une rupture de varice (voir chap. 4). Chez ces patients, il faut également penser à la terlipressine.

Identifier le site de l'hémorragie

Cela peut être évident d'après les antécédents ; par exemple, un saignement d'un ulcère gastroduodénal est suggéré par l'ingestion récente d'aspirine ou d'AINS ou l'histoire d'un ulcère antérieur. Des vomissements précédant l'hématémèse suggèrent un syndrome de Mallory-Weiss (déchirure linéaire de la muqueuse à la jonction œsophagogastrique). Il faut suspecter une rupture de varice chez les patients atteints d'une maladie hépatique ou chez qui la présence de varices était connue. Après la réanimation, une endoscopie digestive haute doit être réalisée dès que possible, de préférence dans les 24 heures. Une endoscopie encore plus urgente est indiquée chez les patients atteints de choc, dont le saignement continue ou chez qui l'on suspecte la présence de varices, par exemple sur la base de signes de maladie hépatique chronique.

Traitement spécifique

Les varices sont traitées par cerclage ou sclérothérapie (voir chap. 4). Des ulcères avec des signes de haut risque de saignement continu ou récidivant (hémorragie active, vaisseau visible, caillot couvrant l'ulcère) doivent être traités par hémostase endoscopique, qui consiste en l'injection d'adrénaline (épinéphrine) diluée et coagulation du vaisseau par thérapie thermique (sonde thermique ou bipolaire), ou par colmatage vasculaire au moyen de clips mécaniques (endoclips). Un IPP est administré par voie intraveineuse durant 72 heures suivant le traitement endoscopique d'un ulcère gastroduodénal qui saigne ; il réduit le taux de rechutes et les besoins transfusionnels. La chirurgie est nécessaire lorsque le saignement de l'ulcère persiste ou s'avère récurrent.

Tableau 3.5. Score Rockall pour une hémorragie gastro-intestinale supérieure

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Âge (années)	< 60	60–79	> 80	
Choc	Non	Pouls > 100	Pouls > 100	
		Pression artérielle systolique > 100	Pression artérielle systolique < 100	
Comorbidité	Aucune		Insuffisance cardiaque, maladie cardiaque ischémique, comorbidité	Insuffisance rénale ou hépatique, tout cancer disséminé
Signes endoscopiques	Aucun ou tache noire		Sang dans le tractus gastro-intestinal supérieur	
			Caillot adhérent	
			Vaisseau visible ou saignant	
Diagnostic	Syndrome de Mallory-Weiss : pas de lésion visible et pas de signe d'hémorragie récente	Tous les autres diagnostics	Cancer du tractus gastro-intestinal supérieur	

Les paramètres indiqués en gras interviennent dans le calcul d'un score Rockall avant endoscopie – maximum 7.
Score Rockall final – maximum 11.
Patients à faible risque (score postendoscopique ≤ 1), 5 % de risque de nouveau saignement, 0 % de risque de mort.
Patients à haut risque (score postendoscopique 5–11), 11–41 % de risque de mort.
La mort et la récidive d'hémorragie sont particulièrement fréquentes chez les patients hospitalisés et les patients avec varices.

Traitement après l'endoscopie

En général, les jeunes patients dont l'ulcère gastroduodénal a saigné, qui sont par ailleurs solides et hémodynamiquement stables et qui n'ont pas de signes d'hémorragie récente peuvent quitter l'hôpital dans les 24 heures (score de Rockall postendoscopie ≤ 1). Un traitement éradicateur d'*H. pylori* est prescrit, et son efficacité sera contrôlée par un test respiratoire à l'urée ou par le test de l'antigène fécal. En cas de thérapie antiplaquettaire, il faudra évaluer les risques et voir s'il faut la maintenir. Si ce traitement est essentiel, il sera poursuivi, mais avec un IPP.

Hémorragies digestives basses

Du sang rouge vif ou altéré dans les selles suggère un saignement dans le côlon ou dans l'intestin grêle. Des saignements massifs sont rares et proviennent en général de la maladie diverticulaire ou d'une colite ischémique (tableau 3.6). Des saignements modérés d'hémorroïdes ou d'une fissure anale sont fréquents.

Tableau 3.6. Causes de saignement gastro-intestinal inférieur

Côlon
Hémorroïdes
Fissure anale
Tumeurs : bénignes et malignes
Colite : colite ulcéreuse, maladie de Crohn, infectieuse, ischémique
Angiodysplasie (formation anormale de vaisseaux sanguins)
Diverticulose
Intestin grêle
Tumeurs
Maladie ulcéreuse : maladie de Crohn, vasculite, AINS
Angiodysplasie
Diverticule de Meckel

N.B. Un saignement gastro-intestinal supérieur aigu massif peut se manifester par l'émission rectale de sang frais, habituellement associée à une instabilité hémodynamique.
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Soins

En cas de saignement important, une réanimation avec des fluides par voie intraveineuse ou du

sang est nécessaire. Le site hémorragique est identifié sur la base des antécédents, de l'examen physique et notamment d'un toucher rectal et, selon le cas, au moyen des examens suivants :

- une proctoscopie pour rechercher une affection anorectale, par exemple des hémorroïdes ;
- une sigmoïdoscopie ou une coloscopie pour diagnostiquer une maladie inflammatoire intestinale, des polypes, un cancer du côlon, une maladie diverticulaire, une colite ischémique ou des lésions vasculaires ;
- une angiographie pour détecter une anomalie vasculaire, par exemple une angiodysplasie.

En cas de situation non urgente, un saignement rectal rouge vif trouve probablement son origine dans l'angle colique gauche ; il est mieux examiné par sigmoïdoscopie flexible plutôt que par coloscopie totale.

Traitement spécifique. Les lésions sont traitées comme il convient.

Saignements gastro-intestinaux chroniques

Un saignement gastro-intestinal chronique se manifeste par une anémie ferriprive. Tous ces patients nécessitent des examens de l'appareil gastro-intestinal, notamment pour exclure une tumeur maligne. Seules les femmes de moins de 50 ans ayant des menstruations et sans symptômes gastro-intestinaux font exception ; chez elles, l'anémie est censée être due à la perte du sang menstruel. Les causes de perte de sang chronique sont les mêmes que celles qui causent une hémorragie aiguë (voir fig. 3.3 et tableau 3.6). Toutefois, des varices œsophagiennes, des ulcères duodénaux et la maladie diverticulaire saignent rarement de manière chronique. Un syndrome de malabsorption (le plus souvent, la maladie cœliaque), une gastrectomie antérieure et, rarement, un apport alimentaire insuffisant sont des causes de carence en fer se manifestant aussi par une anémie.

Examens

Une anémie ferriprive justifie une gastroscopie et une coloscopie pratiquées durant une même session endoscopique ; une biopsie duodénale distale est prélevée pour une détection éventuelle de maladie cœliaque. D'autres investigations, généralement dans l'ordre repris ci-dessous, ne sont indiquées que si l'anémie ne répond pas à l'apport de fer ou en cas de douleurs abdominales ou de perte de sang visible :

- transit baryté de l'intestin grêle ou IRM (utile, en général, uniquement si des symptômes suggèrent une maladie de Crohn) ;
- endoscopie par capsule vidéo ;
- l'entéroscopie (poussée ou à double ballon) est particulièrement utile pour le traitement endoscopique des lésions vasculaires détectées par capsule vidéo ;
- angiographie de l'axe cœliaque et mésentérique ;
- scintigraphie aux globules rouges marqués au technétium.

Soins

La cause de l'hémorragie est traitée, et du fer est administré par voie orale (voir chap. 5) pour traiter l'anémie.

Intestin grêle

Le rôle principal de l'intestin grêle est la digestion et l'absorption des nutriments. La vitamine B_{12} et les sels biliaires ont des récepteurs spécifiques dans l'iléon terminal, mais d'autres nutriments sont absorbés tout au long de l'intestin grêle.

Les signes d'appel d'une maladie de l'intestin grêle sont la diarrhée, la stéatorrhée (voir plus haut), des douleurs ou gênes abdominales et l'anorexie entraînant une perte de poids. L'affection peut aussi être découverte après une enquête sur une carence spécifique, par exemple de vitamine B_{12}. Les deux causes les plus fréquentes de maladie de l'intestin grêle dans les pays développés sont la maladie cœliaque et la maladie de Crohn. Les troubles de l'intestin grêle causant une malabsorption sont présentés au tableau 3.7. En cas de suspicion de maladie de l'intestin grêle (par exemple chez un patient symptomatique ou en cas de carence en folate ou B_{12}), les premiers examens seront : une sérologie cœliaque, un transit baryté de l'intestin grêle ou une IRM et une biopsie intestinale endoscopique.

Tableau 3.7. Troubles de l'intestin grêle causant une malabsorption

Maladie cœliaque
Maladie de Crohn
Dermatite herpétiforme
Sprue tropicale
Prolifération bactérienne
Résection intestinale
Maladie de Whipple
Entérite radique
Infection parasitaire, par exemple *Giardia intestinalis*

Maladie cœliaque (entéropathie au gluten)

Il s'agit d'une affection auto-immune, caractérisée par une muqueuse jéjunale anormale qui s'améliore lorsque le gluten (contenu dans le blé, le seigle et l'orge) est retiré de l'alimentation et qui rechute lorsque le gluten est réintroduit. Parmi les populations d'origine européenne, environ 1 personne sur 100 est atteinte de maladie cœliaque, mais la plupart des cas ne sont pas diagnostiqués.

Étiopathogénie

La maladie cœliaque est associée étroitement à deux molécules HLA (*human leukocyte antigen*) de classe II, HLA DQ2 et DQ8. Le peptide α-gliadine est la partie toxique du gluten. La gliadine résiste aux protéases dans la lumière de l'intestin grêle et traverse une barrière épithéliale endommagée de l'intestin grêle (à la suite d'une infection ou éventuellement par la gliadine elle-même) ; elle est alors désaminée par la transglutaminase tissulaire, ce qui augmente son immunogénicité. Dans la lamina propria, la gliadine est captée par des cellules présentatrices d'antigène et présentée par les molécules HLA DQ2 et DQ8 aux lymphocytes T sensibles au gluten, qui sont ainsi activés. La cascade inflammatoire qui en résulte et la libération de médiateurs contribuent à l'atrophie des villosités et à une hyperplasie des cryptes, caractéristiques histologiques typiques de la maladie cœliaque. Les lymphocytes intraépithéliaux sont plus nombreux, mais leur rôle pathogène, par rapport à celui des lymphocytes de la lamina propria, est controversé.

Caractéristiques cliniques

L'affection, qui peut se manifester à tout âge, a deux pics de fréquence : dans la petite enfance, après le sevrage lors de l'ingestion des premiers aliments contenant du gluten, et chez les adultes dans la cinquième décennie. Les symptômes peuvent être non spécifiques, se limitant à de la fatigue et des malaises, ou s'avérer caractéristiques d'une maladie de l'intestin grêle (voir ci-dessus). Mais, en général, les signes physiques sont peu nombreux et non spécifiques ; ils sont liés à l'anémie ferriprive et à des carences nutritionnelles. Ces patients sont prédisposés aux maladies auto-immunes et à l'atopie (tableau 3.8).

Tableau 3.8. Personnes qui devraient être soumises au dépistage sérologique de la maladie cœliaque

Maladie auto-immune – Diabète de type 1 – Maladie de la thyroïde – Maladie hépatique auto-immune – Maladie d'Addison
Syndrome du côlon irritable (les symptômes peuvent ressembler à ceux de la maladie cœliaque)
Ostéoporose inexpliquée
Personne dont un parent au premier degré est atteint (risque multiplié par 10 par rapport à la population générale)
Trisomie 21 (20 fois plus)
Syndrome de Turner
Stérilité et fausses couches à répétition

Examens

- *Anticorps sériques*. La détection d'anticorps IgA contre la transglutaminase (tTG) est très sensible et spécifique. Les faux négatifs surviennent en cas de déficit en IgA (2 % des cœliaques); c'est alors que le dosage d'anticorps IgG devrait être effectué. Les anticorps IgA anti-endomysium (EMA) sont moins sensibles. Les tests sérologiques sont indiqués chez les patients symptomatiques ou lorsque le risque de maladie est accru (tableau 3.8). Les patients dont la sérologie est positive ou chez qui la maladie cœliaque est fortement suspectée malgré une sérologie négative devront subir une biopsie intestinale.
- *Biopsies duodénales distales*. De telles biopsies (endoscopiques) sont nécessaires pour qu'un diagnostic définitif puisse être posé. Les changements histologiques sont de gravité variable et montrent une augmentation du nombre de lymphocytes intraépithéliaux, une hyperplasie des cryptes avec des cellules inflammatoires chroniques dans la lamina propria et une atrophie des villosités. Cette anomalie s'observe dans d'autres affections (par exemple sprue tropicale, maladie de Whipple), mais la maladie cœliaque est la cause la plus fréquente d'atrophie villositaire subtotale.
- *Hémogramme*. Environ 50 % des patients ont une anémie légère. La carence en folate est quasi systématique; la carence en fer est fréquente, mais celle en vitamine B_{12} est rare.
- *Un examen radiologique de l'intestin grêle ou une endoscopie par capsule* n'est généralement effectué que si l'on suspecte une complication, par exemple un lymphome.
- *Densitométrie osseuse*. Cet examen est indiqué dès que le diagnostic a été posé, en raison du risque accru d'ostéoporose. Cette technique (voir chap. 7) est appelée «absorption biphotonique à rayons X» ou DXA (*dual energy X-ray absorptiometry*).

Soins

Un régime sans gluten à vie et la correction des carences en vitamines constituent les mesures thérapeutiques principales. Un vaccin antipneumococcique est recommandé si la maladie cœliaque est associée à une hyposplénie (voir chap. 5). Le rétablissement et le respect du régime alimentaire peuvent être suivis au moyen des signes cliniques et des tests sérologiques; la disparition des anticorps indique l'efficacité du traitement. Une nouvelle biopsie sera réservée aux patients qui ne répondent pas ou pour qui le diagnostic reste incertain.

Complications

L'incidence de néoplasies, notamment du lymphome intestinal à lymphocytes T et du cancer de l'intestin grêle et de l'œsophage, est accrue, mais elle peut être réduite par le régime sans gluten.

Dermatite herpétiforme

La dermatite herpétiforme est une éruption symétrique et prurigineuse de vésicules et de croûtes à la surface des zones d'extension des membres. Des dépôts granulaires d'immunoglobuline (Ig) A sont visibles à la jonction dermoépidermique, y compris dans les régions sans éruption. Les patients sont également atteints d'une entéropathie au gluten, généralement asymptomatique. L'état de la peau réagit à la dapsone, mais un régime sans gluten améliore les deux syndromes, l'intestinal et le cutané.

Sprue tropicale

C'est un trouble progressif de l'intestin grêle qui se manifeste par de la diarrhée, de la stéatorrhée et une anémie mégaloblastique. Il affecte les résidents ou les visiteurs de zones endémiques dans les régions tropicales (Asie, certaines îles des Caraïbes, Porto Rico, certaines parties d'Amérique du Sud). L'étiologie est inconnue, mais probablement infectieuse. Le diagnostic est fondé sur les signes de malabsorption (notamment des matières grasses et de la vitamine B_{12}) et sur une biopsie de la muqueuse intestinale qui montre des caractéristiques similaires, mais non identiques, à celles de la maladie cœliaque non traitée. Il faut exclure des causes infectieuses de diarrhée, en particulier celle due à *Giardia intestinalis*. Le traitement consiste en acide folique et tétracycline pendant 3 à 6 mois; les carences nutritionnelles éventuelles doivent être corrigées.

Prolifération bactérienne

L'intestin grêle supérieur est presque stérile. Une prolifération bactérienne survient en cas de stase du contenu intestinal en raison d'une motilité anormale, par exemple dans la sclérodermie, ou d'une anomalie structurelle, par exemple comme conséquence d'une intervention chirurgicale sur l'intestin grêle ou de la présence d'un diverticule.

Caractéristiques cliniques

Les bactéries décomposent les sels biliaires, ce qui cause de la diarrhée et/ou de la stéatorrhée, et métabolisent la vitamine B_{12}, ce qui peut entraîner une carence.

Diagnostic

En cas de forte suspicion, un essai thérapeutique d'antibiotiques est justifié. Sinon, le diagnostic se fait habituellement par un test respiratoire à l'hydrogène dans lequel ce gaz est mesuré dans l'air expiré après prise orale de lactulose. On observe un pic précoce de l'hydrogène respiratoire. Le second pic, lui, est normal; il reflète en effet le métabolisme du lactulose par les bactéries coliques.

Soins

Si possible, il faut corriger la cause. Sinon, des antibiotiques sont prescrits en alternance, par exemple une tétracycline et du métronidazole.

Résection intestinale

Les effets de la résection de l'intestin grêle dépendront de l'ampleur et de la zone concernée. La résection de l'iléon terminal conduit à une malabsorption :

- de la vitamine B_{12}, entraînant une anémie mégaloblastique ;
- des sels biliaires, qui débordent dans le côlon. Cela provoque la sécrétion d'eau et d'électrolytes et de la diarrhée ainsi qu'une augmentation de l'absorption d'oxalate et, donc, du risque de lithiase rénale à base d'oxalate (voir chap. 9).

Le *syndrome de l'intestin court* s'observe en cas de résection plus étendue, laissant moins de 1 mètre d'intestin grêle. La majorité des cas surviennent après résection en raison de la maladie de Crohn, d'ischémie mésentérique, de traumatisme, de volvulus ou de complications chirurgicales. Pour les patients chez lesquels la fonction d'absorption est insuffisante, la nutrition parentérale est le traitement principal. La transplantation intestinale est pratiquée dans quelques centres.

La capacité des patients de faire face sans supplément de fluides ou d'éléments nutritifs par voie intraveineuse dépend :

- de la longueur de l'intestin réséqué – la plupart des patients avec < 100 cm de jéjunum et sans côlon ont besoin de suppléments ;
- du segment intestinal réséqué ; la résection jéjunale est mieux tolérée que l'iléale ;
- du caractère intact du côlon, qui absorbe l'eau et des électrolytes ;
- de l'état de l'intestin résiduel ; ainsi, une résection à la suite d'un traumatisme sera mieux tolérée que celle pratiquée chez des patients atteints de maladie de Crohn.

Maladie de Whipple

C'est une maladie rare causée par la bactérie *Tropheryma whipplei* et qui se manifeste par de la stéatorrhée, des douleurs abdominales, de la fièvre, des adénopathies, de l'arthrite et des troubles neurologiques. Une biopsie de l'intestin grêle montre des macrophages positifs à la coloration par l'acide périodique de Schiff (PAS) et qui, en microscopie électronique, s'avèrent contenir la bactérie responsable. Le traitement consiste en la prise de co-trimoxazole pendant 1 an.

Maladies de l'intestin grêle diverses

Tuberculose

La tuberculose résulte de la réactivation d'une maladie primaire causée par *Mycobacterium tuberculosis* (voir chap. 11). Dans les pays développés, on l'observe plus souvent dans les groupes ethniques minoritaires ou chez les patients drogués ou immunodéprimés à la suite d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La valve iléo-cæcale est le site le plus souvent touché.

Caractéristiques cliniques

Douleurs abdominales, diarrhée, anorexie, perte de poids et fièvre sont les symptômes principaux. Une masse peut être palpable. Le tableau clinique peut ressembler à celui de la maladie de Crohn.

Diagnostic

- *Imagerie*. La radiographie thoracique montre des signes de tuberculose pulmonaire dans 50 % des cas. Un transit baryté de l'intestin grêle peut montrer des caractéristiques similaires à celles de la maladie de Crohn (voir plus loin). L'échographie ou la TDM montre un épaississement pariétal et une adénopathie mésentérique.
- *Histologie* et culture de tissu sont souhaitables, mais pas toujours possibles. Si la suspicion est forte, le traitement doit être lancé. Les échantillons peuvent être obtenus par laparoscopie ; une laparotomie est rarement nécessaire.

Soins

Le traitement est similaire à celui de la tuberculose pulmonaire (voir chap. 11), mais il doit être poursuivi pendant 1 an.

Entéropathie exsudative

Une augmentation de la perte de protéines à travers une muqueuse intestinale anormale conduit parfois à l'hypoalbuminémie et à l'œdème. Les causes incluent la maladie de Crohn, la maladie de Ménétrier (épaississement avec élargissement des plis gastriques), la maladie cœliaque et les troubles lymphatiques, par exemple une lymphangiectasie.

Diverticule de Meckel

Un diverticule se projette de la paroi de l'iléon à environ 60 cm de la valve iléocæcale. Environ 50 % contiennent de la muqueuse gastrique qui sécrète de l'acide ; un ulcère gastroduodénal peut donc se former. Les manifestations sont : un saignement gastro-intestinal inférieur (voir plus haut), une perforation, une inflammation, qui se présente comme une appendicite, ou une obstruction en raison de brides ou d'une invagination. Le traitement est l'ablation chirurgicale.

Ischémie intestinale

L'athérome, une embolie (par exemple en cas de fibrillation auriculaire), une vasculite (voir chap. 7) ou un choc profond et prolongé peut réduire le flux artériel et causer une ischémie. Celle-ci se manifeste de manière aiguë par de fortes douleurs abdominales, l'examen de l'abdomen étant souvent peu révélateur. La chirurgie est nécessaire pour réséquer l'intestin gangrené ; la mortalité est élevée. L'ischémie peut également être chronique et provoquer des douleurs abdominales postprandiales ainsi qu'une perte de poids. Le diagnostic se fait par angiographie.

Tumeurs de l'intestin grêle

Ces tumeurs sont rares et se manifestent par des douleurs abdominales, de la diarrhée, de l'anorexie et une anémie. Les tumeurs carcinoïdes ont des caractéristiques cliniques supplémentaires, décrites ci-dessous.

Tumeurs malignes

L'adénocarcinome représente 50 % des tumeurs malignes du grêle ; son incidence augmente en cas de maladie cœliaque et de maladie de Crohn. Le lymphome non hodgkinien constitue 15 % des tumeurs malignes du grêle ; il peut dériver des lymphocytes B ou T ; sa fréquence est accrue dans la maladie cœliaque. Le traitement est l'exérèse chirurgicale avec ou sans chimiothérapie et radiothérapie.

Tumeurs bénignes de l'intestin grêle

- Le syndrome de Peutz-Jeghers est une affection autosomique dominante caractérisée par une pigmentation cutanéomuqueuse, autour de la bouche ainsi que sur les mains et les pieds, et par des polypes gastro-intestinaux hamartomateux. Les polypes peuvent se développer n'importe où dans le tractus gastro-intestinal, mais sont plus fréquents dans l'intestin grêle. Ils peuvent saigner ou causer une invagination intestinale, et peuvent devenir cancéreux.
- Les adénomes, les léiomyomes et les lipomes sont rares. Ils sont généralement asymptomatiques et découverts fortuitement.
- Polypose adénomateuse familiale (voir tableau 3.15).

Tumeurs carcinoïdes

Pathologie

Les tumeurs carcinoïdes proviennent des cellules entérochromaffines intestinales, productrices de sérotonine. *Syndrome carcinoïde* est le terme appliqué à des symptômes qui sont déclenchés par divers médiateurs que la tumeur libère dans la circulation. Ces facteurs sont : la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT), des kinines, l'histamine et des prostaglandines.

Caractéristiques cliniques

Les patients atteints de tumeur carcinoïde gastro-intestinale ne développent le syndrome carcinoïde que s'ils ont des métastases hépatiques. Les produits de la tumeur peuvent alors se déverser directement dans la veine hépatique (sans être métabolisés par le foie) ainsi que dans la circulation systémique, où ils causent des rougeurs, une respiration sifflante, de la diarrhée, des douleurs abdominales, et une fibrose valvulaire cardiaque du côté droit, entraînant sténose et régurgitation.

Examens

Dans le syndrome carcinoïde, l'urine est riche en acide 5-hydroxyindoleacétique (5-HIAA), le produit de dégradation de la sérotonine. Une échographie du foie confirme la présence de métastases.

Soins

Le traitement du syndrome carcinoïde est symptomatique et vise à :

- l'inhibition des produits de la tumeur avec un analogue de la somatostatine, l'octréotide ou avec des antagonistes de la 5-HT, par exemple la cyproheptadine ;
- la réduction de la masse tumorale par résection chirurgicale, embolisation de l'artère hépatique, chimiothérapie ou ablation par radiofréquence.

Maladies inflammatoires de l'intestin

Les maladies inflammatoires intestinales (MII) sont des affections systémiques et chroniques qui comprennent : la colite ulcéreuse (CU), qui ne touche que le côlon, la maladie de Crohn (MC), qui peut affecter l'ensemble du tractus gastro-intestinal, et une colite indéterminée, qui a des caractéristiques de MC et de CU.

Épidémiologie

Les MII surviennent dans le monde entier, mais sont plus fréquentes en Europe du Nord, au Royaume-Uni et en Amérique du Nord. Elles se manifestent généralement au cours de l'adolescence et dans la vingtaine. Au Royaume-Uni, on dénombre environ 400 patients atteints de MII pour 100 000 habitants.

Étiologie

Les MII sont l'aboutissement de l'interaction de trois facteurs essentiels : la prédisposition génétique, l'environnement et la réponse immunitaire.

Susceptibilité génétique

- L'association génétique est plus forte pour la MC que pour la CU.
- On observe une agrégation familiale de ces maladies.
- Les taux de concordance sont plus élevés chez les jumeaux monozygotes (58 % pour la MC) que les dizygotes (4 %).
- On connaît des gènes de susceptibilité ; par exemple, des mutations dans le gène *CARD15* (*NOD2*), situé sur le chromosome 16, prédisposent à la MC et aux sténoses de l'intestin grêle.
- L'incidence accrue de l'allèle HLA-B27 dans les MII associées à une spondylarthrite ankylosante.

Environnement

- Le tabagisme est associé à un risque deux fois plus élevé pour la MC. En revanche, le tabagisme diminue le risque de CU.
- En cas de MII, le stress et la dépression peuvent précipiter les rechutes.
- La microflore entérique est altérée et la paroi intestinale est contaminée par des bactéries adhérentes et invasives.

Réponse immunitaire

Les MII sont la conséquence d'un dysfonctionnement du système immunitaire de la muqueuse

entraînant une réaction anormale aux bactéries qui sont présentes dans la lumière intestinale, mais qui peuvent traverser un épithélium fragilisé. Chez l'individu génétiquement prédisposé, les réactions immunitaires sont excessives; les lymphocytes T effecteurs, T auxiliaires (Th)1, Th2 et Th17, prédominent, en effet, par rapport aux lymphocytes T régulateurs. Les cytokines inflammatoires, l'interleukine (IL)-12, l'interféron (IFN)-γ, l'IL-5 et l'IL-17, libérées par ces lymphocytes T activés, stimulent les macrophages et leur font produire le facteur de nécrose tumorale (TNF)-α, l'IL-1 et l'IL-6. D'autres cellules (neutrophiles, mastocytes et éosinophiles) sont aussi activées, ce qui aboutit à une production accrue d'une grande variété de médiateurs inflammatoires, qui provoquent des dommages cellulaires.

Anatomopathologie

La MC et la CU ont des caractéristiques cliniques et anatomopathologiques qui se chevauchent, mais aussi des différences importantes au niveau macroscopique et microscopique (tableau 3.9).

Caractéristiques cliniques

Maladie de Crohn

Les symptômes dépendent de la localisation des lésions digestives; la plus fréquente est iléocæcale; c'est le cas chez 40 % des patients. La maladie de l'intestin grêle provoque des douleurs abdominales, souvent avec perte de poids. Moins fréquemment, la maladie de l'iléon terminal se manifeste comme un abdomen aigu avec une douleur dans la fosse iliaque droite imitant une appendicite. La maladie du côlon provoque de la diarrhée, des saignements et des douleurs liées à la défécation. Dans la maladie périanale, il se forme des marisques, des fissures, des fistules (voir le Glossaire) et des abcès.

Colite ulcéreuse

La colite ulcéreuse se manifeste par de la diarrhée, contenant souvent du sang et du mucus. Le tableau clinique peut être une diarrhée persistante, une alternance de rechutes et de rémissions ou une colite fulminante (tableau 3.10). Les patients atteints de MII peuvent aussi avoir une ou plusieurs manifestations extra-intestinales (tableau 3.11).

Tableau 3.9. Différences entre maladie de Crohn et colite ulcéreuse

	Maladie de Crohn	Colite ulcéreuse
Macroscopique	Affecte n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal	Affecte uniquement le côlon
	Maladie orale et périanale	Commence dans le rectum et s'étend vers le haut à des degrés divers
	Lésions discontinues	Lésions continues
	Ulcères profonds et fissures dans la muqueuse : aspect pavimenteux	Muqueuse rouge, saigne facilement
		Ulcères et pseudopolypes (régénération muqueuse) dans les formes graves
Microscopique	Inflammation transmurale	Inflammation de la muqueuse
	Granulomes présents chez 50 % des patients	Pas de granulomes
		Déplétion des cellules caliciformes
		Abcès cryptiques

Examens

Le but des examens est la distinction entre MC et CU, l'évaluation de l'étendue et de la gravité des lésions, l'identification des manifestations extra-intestinales et l'exclusion d'autres maladies qui peuvent se présenter de façon similaire.

Tests sanguins

L'anémie est fréquente et peut être normocytaire, caractéristique d'inflammation chronique ou liée à une carence en fer, en vitamine B_{12} ou en folate. Le nombre de plaquettes, la vitesse de sédimentation (VS) et la protéine C réactive sont souvent élevés dans la MC aiguë, et l'albumine sérique est basse dans les formes graves. La biochimie hépatique peut être anormale en raison d'une altération hépatique associée.

Tableau 3.10. Signes de gravité de la colite ulcéreuse

	Bénigne	Grave
Diarrhée sanglante	< 4 par jour	> 6 par jour
Fièvre	Absente	> 37,5 °C
Tachycardie	Absente	> 90/min
Vitesse de sédimentation	< 20 mm/h	> 30 mm/h
Anémie	Absente	Hb < 10 g/dl
Albumine sérique	Normale	< 30 g/l

Une colite est dite grave quand la diarrhée sanglante est associée à l'une des manifestations systémiques. La colite modérée se situe entre ces deux définitions.

Tableau 3.11. Manifestations des maladies inflammatoires intestinales en dehors du tractus gastro-intestinal

Yeux	Uvéite, épisclérite, conjonctivite
Articulations	Arthralgie*, arthrite des petites articulations, arthrite monoarticulaire (genoux et chevilles), spondylarthrite ankylosante, douleurs dorsales inflammatoires
Peau	Érythème noueux, pyoderma gangrenosum (ulcération nécrosante de la peau, généralement au bas des jambes)
Hépatobiliaire	Stéatose hépatique*, cholangite sclérosante, hépatite chronique, cirrhose, calculs biliaires*
Calculs rénaux	Calculs d'oxalate chez les patients atteints d'une maladie de l'intestin grêle ou après résection
Thrombose veineuse	

* Toutes, sauf celles marquées par *, sont rares, survenant chez moins de 10 % des patients.

Radiologie et imagerie

- Une *sigmoïdoscopie à l'endoscope rigide ou flexible* fournira le diagnostic de CU ou de MC (en cas d'implication du rectum et/ou du côlon sigmoïde). Une biopsie rectale est prélevée pour examen histologique et identification de la nature de l'inflammation.
- La *coloscopie* permet une évaluation précise de la gravité de l'inflammation du côlon et de l'iléon terminal et le prélèvement de biopsies.
- Par l'*imagerie de l'intestin grêle*, on peut déterminer, en cas de MC, le degré d'implication de ce segment digestif. Le choix de la technique dépend de l'expertise locale et comprend le transit baryté et l'entérographie par résonance magnétique. L'intestin lésé montre une altération asymétrique de la muqueuse, avec des ulcérations profondes et des zones de rétrécissement (signe de la ficelle), en général confinées à l'iléon. Des zones enflammées éparses (*skip lesions*) peuvent être observées. L'endoscopie par capsule est de plus utilisée pour la détection d'une la maladie de l'intestin grêle ; elle est plus sensible qu'un transit baryté, mais contre-indiquée en cas de rétrécissement.
- La *MC périanale* est habituellement évaluée par IRM et parfois par échographie endoanale.
- L'*échographie* est particulièrement utile dans la délimitation des abcès abdominaux et pelviens, et montrera l'intestin épaissi dans les zones lésées. La TDM abdominale est également utilisée lorsqu'un abcès est suspecté.
- La *simple radiographie abdominale* devrait être effectuée chez tous les patients admis à l'hôpital souffrant de colite aiguë grave. Elle aide à évaluer l'étendue des lésions coliques et peut révéler une dilatation toxique du côlon.
- La *scintigraphie aux globules blancs radiomarqués* est une technique sûre et non invasive. Elle aide à la détection des maladies de l'intestin grêle et du côlon, mais manque de spécificité.

Diagnostic différentiel

La MC doit être différenciée des autres causes de diarrhée chronique, de malabsorption et de malnutrition. Chez les enfants, elle est une cause de petite taille. Les autres causes d'iléite terminale sont la tuberculose et l'infection à *Yersinia enterocolitica*, qui provoque une maladie aiguë. Une MII qui touche le côlon doit être différenciée des autres causes de colite : une infection, une ischémie, une colite radique et une colite microscopique (voir plus loin).

Soins

Soins médicaux

Le but du traitement est d'induire et de maintenir une rémission. Les patients avec une MC et qui sont fumeurs devraient être encouragés à arrêter en se faisant aider adéquatement (voir chap. 11). Le traitement des MII évolue rapidement, et de nouveaux médicaments seront probablement disponibles dans la prochaine décennie. En général, les traitements utilisés ont à la fois des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, combinées dans certains cas avec une action antibactérienne (par exemple le métronidazole).

Le traitement de la MC dépend du site et de la gravité de la maladie, mais aussi de la présence de rétrécissement ou de fistule :

- Le *5-ASA oral* est moins efficace que dans la CU et est utilisé uniquement dans les formes bénignes. Il est généralement bien toléré. De rares effets secondaires potentiellement graves sont une diarrhée sanglante (semblable à une colite aiguë), le syndrome de Stevens-Johnson, une pancréatite aiguë et une insuffisance rénale.
- *Corticoïdes* : la prednisolone par voie orale (40 mg/jour) est prescrite pour une maladie modérée à sévère. La dose est réduite progressivement en fonction de la gravité et de la réponse du patient, généralement en 8 semaines. Quelques patients atteint d'une forme grave nécessitent une hospitalisation et de l'hydrocortisone par voie intraveineuse. Le budésonide est un corticoïde mal absorbé par voie orale, avec une biodisponibilité limitée et un effet de premier passage important qui, en cas de MC iléocæcale, offre un bénéfice thérapeutique et une toxicité systémique réduite.
- La *nutrition entérique liquide* avec un régime élémentaire (préparation liquide d'acides aminés, de glucose et d'acides gras) ou polymérique induit une rémission dans la MC active. Le mode d'action exact n'est pas connu. Ces régimes sont désagréables et peuvent devoir être donnés par une sonde nasogastrique.
- Les *médicaments thiopuriniques*, comme l'azathioprine (2,5 mg/kg/jour) ou son métabolite, la 6-mercaptopurine, 1,5 mg/kg/jour), sont utilisés pour maintenir une rémission et sont prescrits à des patients qui ont besoin de deux ou plusieurs cures de corticoïdes par an. Les principaux effets secondaires sont la myélosuppression (neutropénie, thrombocytopénie et anémie), la pancréatite aiguë et les réactions allergiques. L'enzyme thiopurine méthyltransférase (TPMT) est essentielle dans le métabolisme des thiopurines et l'activité devrait être mesurée sur un échantillon de sang avant le début du traitement. Environ 1 patient sur 300 n'a pas d'activité TPMT et ne métabolise pas le médicament. Ces patients étant à haut risque de pancytopénie, le traitement chez eux est contre-indiqué. Environ 10 % des patients ont une activité TMPT réduite ; une dose plus faible du médicament est donc indiquée (de la moitié à un tiers de la posologie habituelle).
- Le *métronidazole* est utile dans la MC périanale grave du fait de son activité antibactérienne et immunosuppressive.
- Le *méthotrexate* (intramusculaire) est utilisé chez une minorité de patients atteints de MC active et qui résistent à un traitement conventionnel à base de corticoïdes. Il est également utilisé pour maintenir une rémission chez ceux qui sont réfractaires ou intolérants à l'azathioprine/6-mercaptopurine.
- Les *anticorps anti-TNF* (infliximab, adalimumab, certolizumab) sont utilisés pour induire une rémission chez les patients résistant aux corticoïdes/immunosuppresseurs. Ce traitement peut être administré à intervalles de 8 semaines pour maintenir une rémission.

Le traitement de la CU dépend de la gravité (tableau 3.10) et de la distribution de la maladie (tableau 3.12). La prise en charge des cas aigus et graves de CU est résumée dans l'encadré 3.2 – Urgence.

Chirurgie

Pour la MC et la CU, la chirurgie est indiquée dans les circonstances suivantes :

- échec du traitement médical avec des symptômes aigus ou chroniques altérant fortement la santé ;
- complications (tableau 3.13) ;
- défaut de croissance chez les enfants malgré un traitement médical.

Les résections sont réduites au minimum en cas de MC, car la récidive dans l'intestin restant est presque inévitable. Chez certains patients avec

ENCADRÉ 3.2—URGENCE

Traitement d'une colite aiguë et grave

Hospitalisation

- Traitement coordonné entre un gastro-entérologue et un praticien spécialisé en chirurgie colorectale

Examens

- Hémogramme complet, CRP, biochimie hépatique, albumine sérique et électrolytes
- Hémocultures (une septicémie à bactéries à Gram négatif peut survenir)
- Radiographie abdominale à blanc à la recherche d'une dilatation du côlon (diamètre du côlon transverse >5 cm) et des îlots de muqueuse
- Coprocultures (3×) et recherche de la toxine de *C. difficile* pour exclure une infection coexistante (ne retardez pas l'administration des corticoïdes dans l'attente des résultats)

Traitement

- Arrêt des médicaments qui peuvent précipiter une dilatation colique (anticholinergiques, antidiarrhéiques, médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, opioïdes)
- Hydrocortisone IV, 100 mg toutes les 6 heures
- Correction du déséquilibre hydrique et électrolytique
- Héparine de bas poids moléculaire pour réduire le risque de thrombose veineuse
- Envisager la ciclosporine IV (2 mg/kg par 24 heures) ou l'infliximab si aucune réponse après 4 jours d'hydrocortisone IV. Une colectomie peut être nécessaire.

Surveillance

- Selles : fréquence, type et présence de sang
- Signes vitaux, au moins quatre fois par jour
- Hémogrammes quotidiens et radiographie abdominale si le cliché d'entrée était anormal

Tableau 3.12. Traitements principaux utilisés dans la colite ulcéreuse

Gravité de la maladie	Médicaments	Indications
Légère/modérée	5-ASA oral	Première ligne pour une forme s'étendant au côlon gauche, et extensive
	5-ASA/corticoïdes par voie rectale	Pour proctite ou proctosigmoïdite
	Prednisolone orale	Deuxième ligne, si réponse inadéquate au 5-ASA
Grave	Prednisolone orale	
Grave avec manifestations systémiques	Hydrocortisone	Voir encadré 3.2 – Urgence
	Ciclosporine	
	Infliximab	
Pour maintenir une rémission	5-ASA	La plupart des patients requièrent la continuité du traitement
	Azathioprine/6-mercaptopurine	Pour les patients qui rechutent souvent malgré l'ASA ou sont intolérants à l'ASA

5-ASA : acide aminosalicylique ; maladie du côlon gauche, jusqu'à l'angle splénique ; proctite, inflammation du rectum.

une atteinte de l'intestin grêle, la sténose peut être levée par stricturoplastie sans résection.

Les options chirurgicales dans la CU sont :

- colectomie avec anastomose iléoanale : l'iléon terminal est utilisé pour former un réservoir (une « poche ») ; le patient est continent et ses émissions fécales quotidiennes sont peu fréquentes. La poche peut devenir enflammée (« pochite »), conduisant à des diarrhées sanglantes, qui sont traitées d'abord par le métronidazole. Des probiotiques (micro-organismes vivants qui modifient la composition des bactéries entériques) sont parfois utilisés pour prévenir et traiter la pochite ;
- panproctocolectomie avec iléostomie : tout le côlon et le rectum sont retirés et l'iléon est abouché à la paroi abdominale pour former une stomie.

Pronostic

Les deux maladies sont caractérisées par des poussées et des rémissions. Presque tous les patients avec une MC ont une rechute significative sur une

Tableau 3.13. Complications des maladies intestinales inflammatoires

Dilatation toxique du côlon + perforation
Formation d'une sténose*
Formation d'un abcès (maladie de Crohn)
Fistules et fissures (maladie de Crohn)*
Cancer du côlon

* Une intervention chirurgicale n'est nécessaire que si ces complications sont symptomatiques et ne répondent pas au traitement médical.

période de 20 ans. Le pronostic de la CU est variable. Seulement 10 % des patients atteints de rectite développent une maladie plus étendue, mais en cas de maladie fulminante grave, il y a un risque de perforation colique et de mort.

Cancer en cas de maladie inflammatoire intestinale

Une CU ou une colite de Crohn, lorsqu'elle évolue depuis plus de 10 ans et est étendue, est associée à un risque accru de cancer colorectal (CCR, risque cumulatif de 12 % après 25 ans). Les patients atteints de colite devraient subir une coloscopie 10 ans après le diagnostic afin d'évaluer le risque de cancer. Les patients à haut risque (colite étendue avec une activité modérée/sévère, une cholangite sclérosante primaire ou des antécédents familiaux de CCR chez un parent au premier degré de < 50 ans) devraient subir une coloscopie et plusieurs biopsies coliques (pour recherche de dysplasies) un an plus tard. Chez les patients à faible risque, la coloscopie peut être effectuée 3 à 5 ans plus tard. Une colectomie est recommandée si une dysplasie de haut grade est découverte, de même qu'une surveillance accrue (6 à 12 mois) si la dysplasie est de grade bas.

Colite microscopique

La muqueuse colique semble normale à l'endoscopie, mais l'examen histologique des biopsies de la muqueuse montre une inflammation de la lamina propria et une augmentation des lymphocytes intraépithéliaux dans la *colite lymphocytaire* et l'épaississement de la couche de collagène sous-épithéliale dans la *colite collagéneuse*. La manifestation clinique est le plus souvent une diarrhée aqueuse chronique chez une personne d'âge moyen ou âgée. La colite microscopique peut être induite par des médicaments, par exemple des AINS, et survient avec une fréquence accrue dans la maladie cœliaque. Le traitement est d'abord symptomatique, avec des médicaments antidiarrhéiques comme le lopéramide. Le budésonide est le traitement de première ligne à la fois pour l'induction et le maintien de la réponse chez les patients non contrôlés par un traitement symptomatique. Les aminosalicylates, le salicylate de bismuth, la colestyramine et des corticoïdes systémiques sont utilisés dans les cas résistants. La colite microscopique n'évolue pas vers une maladie intestinale inflammatoire manifeste.

Côlon et rectum

Le rôle principal du côlon est l'absorption d'eau et d'électrolytes et la propulsion du contenu du cæcum dans la région anorectale. Environ 9 l d'eau contenant des électrolytes sont déversés quotidiennement dans le tractus gastro-intestinal, en majeure partie sous forme de sécrétions gastro-intestinales (estomac, pancréas, bile, sécrétion intestinale) et provenant, en plus faible quantité, de l'alimentation. La plus grande partie est résorbée dans l'intestin grêle, et seulement 1,5 l environ dépasse la valve iléocæcale pour atteindre le côlon, où environ 1,35 l est normalement absorbé.

Constipation

Ce trouble est fréquent dans la population générale, particulièrement chez les personnes âgées ; il est lié à l'immobilité et à une alimentation inadéquate. Les jeunes femmes en souffrent également en raison d'un transit colique lent ou d'anomalies du plancher pelvien postpartum. La constipation est une difficulté de défécation continue, dont on peut préciser les particularités : rareté des défécations (< 3/semaine), intensité de l'effort requis, dureté des selles émises, sensation d'évacuation incomplète et de blocage anorectal. La liste de causes possibles est longue (tableau 3.14), mais chez de nombreux patients, c'est une perception d'anomalie qui ne nécessite que des conseils diététiques et d'explications qui les tranquillisent. Chez de nombreux patients, elle fait partie du syndrome du côlon irritable (voir plus loin).

Tableau 3.14. Causes de constipation

Générales
Grossesse, apport en fibres insuffisant, immobilité
Métaboliques/endocriniennes
Diabète sucré, hypothyroïdie, hypercalcémie, porphyrie
Fonctionnelles
Syndrome du côlon irritable, transit lent idiopathique
Médicaments
Opiacés, antimuscariniques, inhibiteurs calciques, par exemple le vérapamil, antidépresseurs, par exemple les tricycliques, le fer
Neurologiques
Lésions de la moelle épinière, maladie de Parkinson
Psychologiques
Dépression, anorexie, besoin atténué de déféquer
Maladies gastro-intestinales
Occlusion intestinale (par exemple cancer du côlon) et pseudo-obstruction
Affections anales douloureuses, maladie de Hirschsprung
Troubles de défécation
Prolapsus rectal, dyssynergie du plancher pelvien
Mégarectum, grande rectocèle

Examens

Après l'anamnèse, l'examen clinique comprend un toucher rectal au cours duquel le patient est invité à pousser. Un patient atteint d'un trouble de défécation a une contraction paradoxale plutôt qu'un relâchement normal du sphincter puborectal et anal externe, ce qui peut empêcher la défécation.

Les tests sanguins de routine, la radiographie et l'endoscopie ne sont généralement pas indiqués dans l'évaluation des patients souffrant de constipation sans symptômes alarmants. Ceux-ci peuvent être des saignements rectaux, une anémie ou l'apparition récente de la constipation chez un sujet d'âge moyen ou âgé (> 50 ans), particulièrement s'il est associé à la sensation d'évacuation incomplète.

Chez quelques patients sans cause sous-jacente évidente (constipation idiopathique), il peut être nécessaire de vérifier si les troubles relèvent du transit colique ou du processus de défécation. Cela peut se faire par administration orale d'un marqueur radio-opaque et par étude de la physiologie anorectale.

Soins

Toute cause sous-jacente devrait être corrigée. Les patients dont le transit est normal ou lent sont traités par un régime riche en fibres et beaucoup de liquides. Les laxatifs à long terme ne sont utilisés que dans les cas graves et qui ne répondent pas à un régime adéquat (voir en fin de chapitre). Une grande variété de laxatifs est disponible, mais de nombreux patients n'en sont pas satisfaits. De nouvelles orientations thérapeutiques sont les antagonistes des opioïdes pour le traitement de la constipation induite par les opiacés, des neurotrophines, des activateurs des canaux chlorure, qui stimulent la sécrétion du liquide intestinal, et des agonistes sélectifs des récepteurs de la sérotonine (récepteurs 5-HT4), qui régulent la motilité intestinale et la sécrétion intestinale. Quant aux patients atteints de troubles de la défécation, certains doivent être adressés à un centre spécialisé.

Incontinence fécale

Il s'agit d'une émission récurrente et incontrôlée de flatuosités et/ou de selles. La continence dépend d'un certain nombre de facteurs, dont les fonctions mentales, le volume et la consistance des selles, et l'intégrité structurelle et fonctionnelle des sphincters anaux, du muscle puborectal, du nerf pudendal, ainsi que la distensibilité rectale et la sensation anorectale. Un fécalome est une cause fréquente d'incontinence fécale chez les personnes âgées (diarrhée par débordement). Le sphincter anal peut être déchiré ou le nerf pudendal traumatisé à la suite d'un accouchement ou d'une intervention chirurgicale, par exemple pour des hémorroïdes. La sensation rectale peut être affaiblie en raison d'un diabète, d'une sclérose en plaques, de démence ou d'une lésion de la moelle épinière. Une anamnèse détaillée et un examen clinique avec toucher rectal permettront le diagnostic des causes les plus courantes. Les examens comprennent une sigmoïdoscopie pour exclure une maladie des muqueuses, une imagerie des sphincters anaux (endosonographie anale ou IRM), la manométrie anorectale (mesure des pressions du sphincter anal) et des tests sensoriels par

distension rectale par ballonnet pour l'évaluation de la sensation rectale et la compliance. Le traitement dépend de la cause.

Maladie diverticulaire

Les diverticules sont de petites poches formées par la muqueuse colique qui se projette à travers la paroi musculaire à hauteur de zones fragilisées, près de vaisseaux sanguins. Le terme *diverticulose* désigne la présence de ces diverticules. Les selles peuvent obstruer le col du diverticule et causer ainsi une inflammation (*diverticulite*). La diverticulose est fréquente, affectant 50 % de la population âgée de plus de 50 ans.

Étiologie

La cause précise de la maladie diverticulaire est inconnue, bien qu'elle semble être liée, dans les populations occidentales, à l'alimentation pauvre en fibres. L'insuffisance de fibres alimentaires conduit à une pression accrue intracolique, ce qui provoque une hernie de la muqueuse à hauteur de sites pariétaux moins résistants.

Caractéristiques cliniques

Dans 95 % des cas, la diverticulose est asymptomatique et, en général, découverte fortuitement lors d'un lavement baryté ou d'une coloscopie, examens réalisés pour d'autres raisons. Les symptômes sont la conséquence d'un rétrécissement luminal (causant des douleurs et une constipation), d'un saignement qui peut être massif, ou de diverticulite. Celle-ci se manifeste par de la douleur dans la fosse iliaque gauche, de la fièvre et des nausées ; elle peut entraîner une perforation (conduisant à la formation d'abcès ou à une péritonite), la formation de fistules dans la vessie ou le vagin, ou une occlusion intestinale. Une diverticulite aiguë est diagnostiquée par TDM ou, dans certains cas, par échographie.

Soins

Les crises aiguës sont traitées par des antibiotiques (céphalosporine et métronidazole). La chirurgie est rarement indiquée, mais elle peut l'être en cas de complications et de poussées fréquentes de diverticulite.

Affections diverses

Mégacôlon

Ce terme décrit un certain nombre d'affections dans lesquelles le côlon est dilaté. La cause la plus commune est la constipation chronique. D'autres causes sont la maladie de Chagas (voir le Glossaire) et une affection congénitale, la maladie de Hirschsprung (segment rectal aganglionnaire). Le traitement est fondé sur les laxatifs, mais la maladie de Hirschsprung répond à la résection chirurgicale.

Colite ischémique

Les artères mésentériques supérieure et inférieure assurent l'apport sanguin au côlon. Les parties situées dans l'angle gauche et le cæcum sont plus sensibles à l'ischémie. La colite ischémique, plus fréquente chez les personnes âgées, peut être liée à l'athérosclérose responsable d'occlusion vasculaire. Elle survient également dans une population plus jeune comme conséquence d'une thrombophilie (voir chap. 5) ou d'une vasculite (voir chap. 7) ; elle serait aussi favorisée par l'utilisation de certains contraceptifs. Les symptômes sont des douleurs abdominales et des saignements rectaux, parfois un choc. La sigmoïdoscopie est souvent normale, à part la présence de sang. Le traitement est symptomatique, bien que la chirurgie puisse être nécessaire en cas de gangrène, de perforation ou de sténose.

Polypes du côlon et syndromes de polypose

Un polype est une croissance anormale de tissus se projetant dans la lumière intestinale à partir de la surface normalement plane de la muqueuse. Les polypes peuvent être uniques ou multiples et sont généralement asymptomatiques. La plupart des polypes dans le côlon sont des adénomes, précurseurs de la plupart des cancers colorectaux (CCR). D'autres types sont hyperplasiques, inflammatoires (chez les patients atteints de MII) et hamartomateux ; seul ce dernier est potentiellement malin.

Polypes adénomateux

Ces tumeurs épithéliales bénignes, dont la fréquence augmente avec l'âge, sont d'étiologie

inconnue, bien que des facteurs génétiques et environnementaux soient impliqués. Les polypes produisent rarement des symptômes, bien qu'ils puissent saigner et causer une anémie. De grands adénomes villeux peuvent occasionnellement être responsables de diarrhée et d'hypokaliémie. Bien que la plupart des adénomes ne dégénèrent pas, on les enlève à l'endoscopie afin de réduire le risque de développer des CCR. Le risque de transformation maligne d'un polype augmente dans les circonstances suivantes :

- taille > 1 cm ;
- polypes sessiles (base attachée à la paroi colique) > polypes pédiculés (une tige de muqueuse est interposée entre le polype et la paroi du côlon) ;
- dysplasie sévère > dysplasie légère ;
- histologie villositaire > tubulaire ;
- nombre de polypes : multiples > unique.

Environ 5 % des CCR surviennent sur fond d'un syndrome génétique associé à des polypes du côlon et à un risque accru de cancer du côlon (tableau 3.15). Aussi, une histoire familiale suggestive d'un de ces syndromes chez un patient présentant des symptômes gastro-intestinaux doit favoriser le recours aux examens appropriés. En outre, les tests génétiques peuvent être utiles chez un patient porteur de polypes du côlon ou d'un cancer lorsque l'un de ces syndromes est soupçonné (par exemple un âge au moment du diagnostic < 50 ans, membres de la famille qui sont affectés, d'autres cancers associés).

Cancer colorectal

La plupart des cancers colorectaux surviennent sporadiquement. Les syndromes familiaux de cancer du côlon (tableau 3.15) ou de cancers qui se développent sur un fond de colite de longue durée (voir plus haut) ne représentent qu'un faible pourcentage.

Épidémiologie

Le CCR est le troisième cancer le plus courant dans le monde entier et la deuxième cause la plus fréquente de décès par cancer au Royaume-Uni. L'âge est le plus grand facteur de risque, l'âge moyen au diagnostic étant de 60 à 65 ans. Les antécédents

Tableau 3.15. Syndromes familiaux du cancer du côlon

Nom	Gène(s) muté(s)	Description	Risque de cancer
Cancer colorectal héréditaire sans polypose ou syndrome de Lynch	Gènes de réparation des erreurs de réplication de l'ADN	Transformation accélérée d'un adénome en CCR. Risque accru de divers cancers hors du côlon ; celui de l'endomètre est le plus fréquent	Plus de la moitié développe un CCR, au cours de la quarantaine
Polypose adénomateuse familiale (PAF)	Gène *APC*	De nombreux polypes colorectaux (> 100) se développent durant l'adolescence	Risque de 100 % de développement d'un CCR chez de jeunes adultes
		Augmentation du risque de tumeurs malignes en dehors du côlon. Tumeurs cérébrales dans la variante PAF de Turcot ; tumeurs desmoïdes et ostéomes crâniens dans la variante de Gardner ; moins de polypes à un âge plus avancé dans la PAF atténuée	
Polypose associée à MYH	Gènes de réparation par excision de base	Polypes multiples (> 15) à un âge jeune (< 50 ans)	Risque accru de CCR, au cours de la quarantaine
Syndrome de Peutz-Jeghers	*STK-11*	Nombreuses taches pigmentées sur les lèvres et la muqueuse buccale. Hamartomes et polypes multiples. De petits polypes intestinaux peuvent saigner, obstruer ou causer une invagination	Risque accru de cancer non gastro-intestinal et gastro-intestinal (par transformation adénomateuse des polypes)

Tous sont transmis de manière autosomique dominante, sauf la polypose associée à MYH. CCR : cancer colorectal.

familiaux, à côté de l'âge, constituent le facteur de risque le plus significatif. En Occident, le risque à vie de CCR est de 1 sur 50, mais il passe à 1 sur 17 chez ceux dont un parent au premier degré a été affecté et augmente fortement dans les syndromes de cancer familial (tableau 3.15). Le cancer du côlon est rare en Afrique et en Asie, principalement en raison de différences environnementales. Une alimentation riche en viande et graisse animales et pauvre en fibres serait un facteur étiologique.

Hérédité

Dans les CCR sporadiques, une accumulation progressive d'anomalies dans un certain nombre de gènes qui jouent un rôle critique dans la régulation de la croissance cellulaire entraîne le développement d'adénomes qui se transforment ensuite en cancers invasifs. Il s'agit notamment de l'activation de gènes inducteurs de tumeur ou oncogènes, par exemple K-*ras*, et de l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur.

Anatomopathologie

La tumeur envahit directement la paroi intestinale, puis gagne des vaisseaux sanguins et lymphatiques et se propage dans le foie et les poumons. Le pronostic des CCR est lié au stade TNM lors du diagnostic (tableau 3.16). Des tumeurs synchrones (c'est-à-dire plus d'une) sont présentes dans 2 % des cas.

Caractéristiques cliniques

La plupart des tumeurs se développent dans la partie gauche du côlon. Elles provoquent des saignements rectaux et une sténose, avec des symptômes d'obstruction intestinale croissante, comme une modification du rythme des défécations, et des douleurs de type colique. Le carcinome du cæcum et du côlon ascendant se manifeste souvent par une anémie due à une carence en fer ou une masse dans la fosse iliaque droite. L'examen clinique fournit généralement peu d'informations, même si une masse abdominale ou rectale est parfois palpable. Les métastases peuvent causer une hépatomégalie.

Examens

Le but des examens est de confirmer le diagnostic et le stade de la tumeur.

Tableau 3.16. Stadification TNM du cancer du côlon

Stade TNM	Description	Survie à 5 ans (%)
Stade 0	Tumeur confinée à la muqueuse	> 95
Stade I	La tumeur envahit la sous-muqueuse (T1) ou la musculeuse (T2). Pas d'extension ganglionnaire (N0) ni de métastase à distance (M0)	80–95
Stade II	La tumeur envahit la sous-séreuse (T3) ou directement d'autres organes (T4). Pas d'extension ganglionnaire (N0) ni de métastase à distance (M0)	65–85
Stade IIIa	T1/T2 et 1–3 ganglions régionaux impliqués (N1)	55–65
Stade IIIb	T3, N1 ou T4, N1	35–42
Stade IIIc	N'importe quel stade T, ≥ 4 ganglions régionaux (N2)	25–27
Stade IV	N'importe quel stade T, n'importe quel stade N + métastases à distance	5–7

- Les *examens du côlon* par coloscopie, colonographie par TDM ou lavement baryté sont tous utilisés pour examiner le côlon en cas de suspicion de CCR, mais la coloscopie et une biopsie des lésions restent la technique de référence.
- *Tests sanguins*. Un hémogramme peut révéler une anémie, et une biochimie hépatique anormale suggère la présence de métastases dans le foie. Le taux sérique de l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) est souvent élevé en cas de CCR, mais ce marqueur tumoral est utilisé plus pour le suivi (une augmentation du taux suggère une récidive) que pour le diagnostic.
- *Radiologie*. Une TDM du thorax, de l'abdomen et du bassin constitue la première étape de la stadification ; elle évalue la propagation locale et métastatique de la maladie. La tomographie par émission de positons (TEP) est souvent utilisée pour l'évaluation des lésions suspectes trouvées en TDM. L'IRM et l'échographie endoanale servent à la stadification locale du cancer rectal.

- La *recherche de sang occulte dans les selles* est appliquée dans les études de dépistage dans la population (voir ci-dessous), mais elle n'a pas de valeur diagnostique.

Soins

Le traitement est chirurgical, avec résection de la tumeur et, si possible, anastomose intestinale bout à bout. Pour un cancer rectal situé très bas, une résection abdominopérinéale avec colostomie permanente est nécessaire. Une chimiothérapie postopératoire (adjuvante) augmente la survie des patients ayant atteint un stade III et en cas de tumeurs sélectionnées de stade II. La radiothérapie préopératoire améliore la survie chez certains patients atteints de cancer rectal, et la radiothérapie peut également servir de soin palliatif efficace chez les patients ayant une maladie localement avancée. Aux patients avec un maximum de deux ou trois métastases hépatiques confinées à un seul lobe du foie, on peut proposer une résection hépatique. Les patients avec des métastases non résécables sont couramment traités par chimiothérapie palliative, ce qui augmente la survie médiane et améliore la qualité de vie.

Pronostic

Le pronostic est lié au stade atteint par la tumeur lors du diagnostic (tableau 3.16).

Dépistage

Aux personnes à haut risque, par exemple celles atteintes du syndrome familial de cancer du côlon ou ayant un parent au premier degré qui a développé un cancer du côlon à un âge < 45 ans, il faut proposer une coloscopie de dépistage. De nombreux pays ont désormais des programmes de dépistage précoce du cancer, qui améliorent les résultats thérapeutiques. On prévoit qu'au Royaume-Uni la recherche bisannuelle de sang fécal (avec coloscopie lorsqu'elle est positive) chez les individus de 60 à 69 ans pourrait réduire la mortalité par CCR de 16 %.

Diarrhée

La diarrhée est une plainte fréquente en pratique clinique.

Une *diarrhée aiguë* est généralement due à une infection ou à un excès alimentaire. La diarrhée du voyageur est décrite au chapitre 2. Des coprocultures (pour les œufs, les parasites et les kystes) sont demandées et une sigmoïdoscopie flexible avec biopsie du côlon est ensuite effectuée, si les symptômes persistent et qu'aucun diagnostic n'a été posé. Le traitement symptomatique maintient l'hydratation, et des agents antidiarrhéiques (voir à la fin de ce chapitre) soulagent à court terme, alors que des antibiotiques sont réservés à des indications spécifiques.

Une *diarrhée chronique* persiste pendant plus de 14 jours. Les causes organiques (émission de masses fécales >250 g) doivent être distinguées des troubles fonctionnels (défécation fréquente de selles de petit volume et d'un poids <250 g, ce qui peut habituellement se faire à partir des antécédents. Parfois, les marqueurs fécaux de l'inflammation intestinale sont utilisés pour différencier les troubles fonctionnels de la maladie organique.

Mécanismes de la diarrhée

Diarrhée osmotique

De grandes quantités de substances non absorbées et hypertoniques dans la lumière intestinale aspirent le fluide dans l'intestin. La diarrhée est interrompue quand le patient arrête de manger ou s'il ne consomme plus les produits en cause. La diarrhée osmotique peut survenir à la suite :

- de l'ingestion d'une substance non absorbable, par exemple un laxatif comme le sulfate de magnésium ;
- d'une malabsorption généralisée de telle sorte que des concentrations élevées de soluté (par exemple de glucose) restent dans la lumière ;
- de troubles spécifiques responsables de malabsorption, par exemple une déficience en disaccharidase.

Diarrhée sécrétoire

La sécrétion intestinale des fluides et des électrolytes est profuse et associée à une diminution de l'absorption. La diarrhée sécrétoire continue même si le patient ne mange pas. Les causes sont :

- les entérotoxines, par exemple d'*Escherichia coli*, ou la toxine cholérique ;

- les tumeurs sécrétrices d'hormones, par exemple un VIPome (voir tableau 4.15) ;
- les sels biliaires (dans le côlon) après une maladie iléale, une résection ou une malabsorption idiopathique des acides biliaires ;
- les acides gras (dans le côlon) après résection iléale ;
- certains laxatifs.

Diarrhée inflammatoire (destruction des muqueuses)

Les dommages aux cellules de la muqueuse intestinale conduisent à la perte de liquide et de sang ainsi qu'à une absorption défectueuse des liquides et des électrolytes. Les causes habituelles sont infectieuses (par exemple *Shigella*, *Salmonella*) et inflammatoires (par exemple CU et MC).

Diarrhées liées à la motilité

Une motilité anormale augmente plutôt la fréquence que le volume diarrhéique. Les causes sont la thyrotoxicose, la neuropathie autonome diabétique et le syndrome de postvagotomie.

Prise en charge du patient atteint de diarrhée

Une évaluation de la cause probable de la diarrhée est d'abord fondée sur les antécédents.

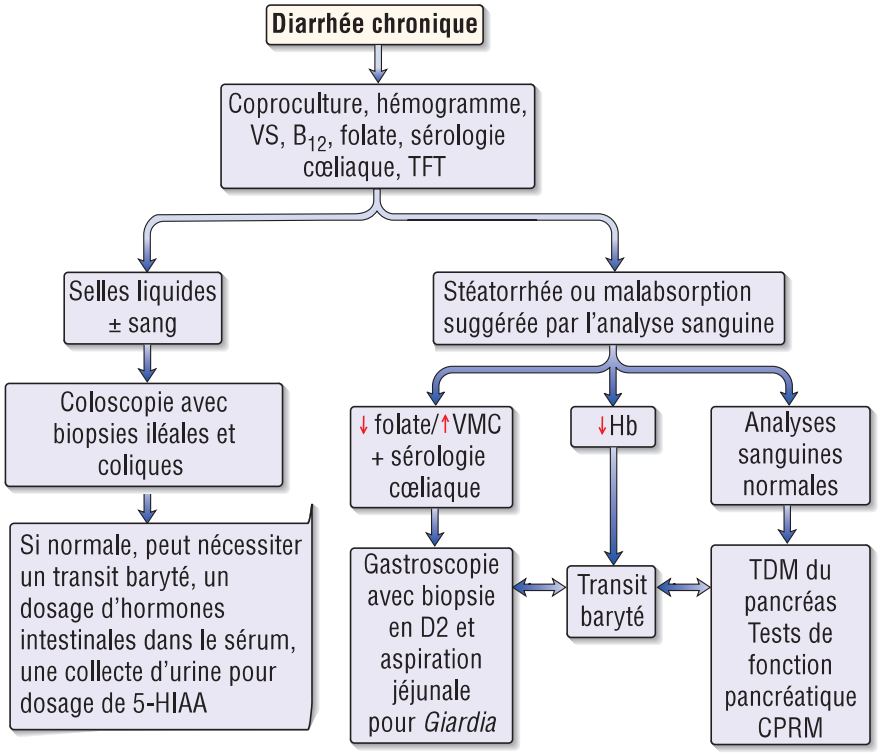
- *Étape 1* – Déterminer si la diarrhée est susceptible d'avoir une base organique ou fonctionnelle. L'émission fréquente de selles (souvent formées) de faible volume suggère une cause fonctionnelle ; les exceptions sont le cancer du côlon distal et la proctite, qui sont des causes organiques qui se manifestent par la fréquence des selles, mais des volumes normaux. Les symptômes évocateurs d'une cause organique comprennent des selles liquides et de grand volume, une diarrhée nocturne, des selles sanglantes, la perte de poids ou un aspect des selles suggérant une stéatorrhée.
- *Étape 2* – Distinguer les formes liées à une malabsorption des diarrhées liées à une inflammation colique. Les causes inflammatoires et sécrétoires coliques (voir ci-dessous) provoquent généralement l'évacuation de selles molles ou liquides. Une diarrhée inflammatoire est associée à du sang ou des sécrétions muqueuses. Une malabsorption est souvent accompagnée de stéatorrhée.
- *Étape 3* – La pesée des selles recueillies durant trois jours chez un patient hospitalisé est rarement nécessaire, mais elle peut l'être lorsque la différenciation entre maladies intestinales organiques et fonctionnelles est difficile. Parfois, la diarrhée est factice ; elle est provoquée par l'ingestion subreptice de laxatifs, ou bien le patient dilue délibérément les fèces par adjonction d'eau ou d'urine.

Examens

Une *diarrhée chronique* d'origine vraisemblablement organique nécessite toujours des investigations. La figure 3.4 présente la démarche diagnostique. L'abus de laxatif, observé habituellement chez de jeunes femmes, doit être exclu. Les patients qui prennent des purgatifs à base d'anthraquinone, par exemple du séné, développent une pigmentation de la muqueuse colique (mélanose colique) qui peut être constatée à la sigmoïdoscopie. D'autres laxatifs peuvent être détectés dans les selles ou les urines. Le traitement de la diarrhée chronique dépend de la cause.

Troubles fonctionnels intestinaux

Ces divers troubles gastro-intestinaux sont qualifiés de « fonctionnels » parce que les symptômes surviennent en l'absence de toute anomalie démontrable de la digestion et de l'absorption des nutriments, des fluides et des électrolytes, et aucune anomalie structurelle ne peut être identifiée dans le tractus gastro-intestinal. Dans le monde entier, les troubles en question sont très fréquents, représentant jusqu'à 80 % des patients vus en gastro-entérologie. Plutôt qu'un diagnostic d'exclusion après les examens habituels (comme le suggère la définition), il s'agit souvent d'un diagnostic positif posé chez un patient présentant des symptômes évocateurs d'un trouble fonctionnel gastro-intestinal (tableau 3.17). Il est estimé que seulement 25 % des personnes atteintes de cette affection se font soigner pour



- Les patients souffrant de diarrhée fonctionnelle présumée sur base des antécédents, de l'âge et des résultats normaux des examens (hémogramme, VS, sérologie céliaque) sont exclus de cet algorithme.
- De multiples coprocultures sont indiquées chez les patients à haut risque (immunodéprimés, voyage récent ou traitement aux antibiotiques), y compris une recherche de pathogènes inhabituels.

Figure. 3.4. Démarche diagnostique en cas de diarrhée chronique.
CPRM : cholangiopancréatographie par résonance magnétique ; HIAA : acide hydroxyindolacétique ; TFT : test de fonction thyroïdienne ; VCM : volume globulaire moyen ; VS : vitesse de sédimentation.

Tableau 3.17. Symptômes gastro-intestinaux chroniques évocateurs d'un trouble fonctionnel digestif

Nausées seules
Vomissements seuls
Éructations
Douleur thoracique non liée à l'exercice
Sensation de plénitude postprandiale
Ballonnement abdominal
Gêne ou douleur abdominale (fosse iliaque droite ou gauche)
Élimination de mucus par le rectum
Défécations fréquentes avec besoin urgent dans la matinée

celle-ci, et les études suggèrent que ceux qui cherchent les soins sont plus susceptibles d'avoir des problèmes comportementaux et psychiatriques que ceux qui ne le font pas.

Une motilité intestinale altérée, une hypersensibilité viscérale (seuil de douleur abaissé lors de la distension rectale par un ballonnet), des facteurs psychosociaux, un déséquilibre dans les neurotransmetteurs et des infections gastro-intestinales seraient impliqués dans le développement de troubles fonctionnels intestinaux. Un traitement antidépresseur à faible dose, par exemple l'amitriptyline, 10 mg par jour, est fréquemment prescrit, si les traitements symptomatiques initiaux n'apportent pas d'amélioration. Voici quelques-uns des troubles fonctionnels gastro-intestinaux les plus fréquents.

- Des *troubles fonctionnels œsophagiens* surviennent en l'absence de dysphagie, de reflux gastro-œsophagien pathologique ou d'un autre trouble œsophagien. Ils comprennent notamment une sensation de boule dans la gorge persistant entre les repas, des régurgitations et des douleurs thoraciques médianes. Parfois, ces symptômes vont répondre aux antiacides à

haute dose ou à des antidépresseurs, par exemple l'amitriptyline ou le citalopram.

- *Dyspepsie fonctionnelle.* Les symptômes communs sont des douleurs épigastriques ou de l'inconfort, une satiété précoce, des ballonnements et des nausées. Les symptômes sont parfois semblables à ceux de l'ulcère gastroduodénal. Des examens complémentaires sont habituellement inutiles chez les plus jeunes (< 55 ans), mais l'endoscopie est souvent nécessaire chez les personnes âgées ou chez celles qui présentent des « symptômes d'alarme » (pour la prise en charge de la dyspepsie, voir plus haut dans ce chapitre). Il faut rassurer le patient et l'inciter à des changements de mode de vie : réduire l'apport de graisse, cesser de fumer, réduire la consommation de café et d'alcool. Un IPP peut aider certains patients souffrant de douleurs épigastriques. Des agents prokinétiques, par exemple le métoclopramide et la dompéridone, sont parfois utiles, en particulier chez ceux qui se plaignent de sensation de plénitude et de ballonnement. L'éradication d'*H. pylori* est utile chez certains patients.
- Le *syndrome du côlon irritable* (SCI) se manifeste en général par des crampes abdominales soulagées par la défécation ou l'évacuation de flatuosités, des modifications dans le rythme des défécations, une sensation d'évacuation incomplète et un ballonnement abdominal. Des sous-types de SCI peuvent être identifiés selon les modalités de la défécation : SCI avec constipation, SCI avec diarrhée et SCI mixte avec une alternance de diarrhée et de constipation. Chez d'autres patients souffrant du SCI, les principaux symptômes sont soit une diarrhée sans douleur (selles formées suivies de selles molles surtout le matin), soit des douleurs abdominales sans modification du mode de défécation.

Les symptômes sont plus fréquents chez les femmes que chez les hommes, et l'évolution de l'affection est habituellement longue. Typiquement, le patient semble en bonne santé. L'examen est habituellement normal, bien que la sigmoïdoscopie et l'insufflation d'air puissent reproduire la douleur. En cas d'augmentation de la fréquence des défécations, une biopsie rectale doit être réalisée afin d'exclure une MII. Le choix des examens dépend de chaque patient. Les jeunes patients avec des symptômes classiques n'ont besoin que de simples tests sanguins (hémogramme, protéine C réactive et sérologie cœliaque) servant à la détection d'autres maladies gastro-intestinales qui se manifestent de la même façon, par exemple une MII ou une maladie cœliaque. L'apparition des symptômes chez un patient âgé (> 50 ans) devrait être approfondie, par exemple par une coloscopie, pour exclure d'autres pathologies. La sélection des examens pour un patient se plaignant de constipation ou de diarrhée est abordée plus haut. Dans la prise en charge de tels patients, il faut d'abord rassurer et les interroger sur leur hygiène de vie et leur alimentation. Le traitement initial est symptomatique ; il est fondé sur des suppléments de fibres solubles pour la constipation, par exemple ispaghula brou, ou des médicaments antidiarrhéiques, par exemple lopéramide, afin de réduire la fréquence des selles. Des relaxants musculaires lisses, comme l'huile de menthe et la mébévérine, sont utiles chez certains patients souffrant de douleurs abdominales. Le traitement de deuxième ligne est une faible dose d'amitriptyline ou de citalopram. Les interventions psychologiques (hypnothérapie, thérapie cognitivo-comportementale et psychothérapie) peuvent être nécessaires pour les patients aux symptômes résistants.

Abdomen aigu

Cette section traite des affections abdominales aiguës qui nécessitent une hospitalisation dans les quelques heures suivant l'apparition de leur douleur. La plupart des patients sont admis dans un service de chirurgie, et certains devront subir une laparotomie. Les affections médicales qui se présentent comme un abdomen aigu sont notamment une crise d'acidocétose diabétique, un infarctus du myocarde et une pneumonie. Un SCI peut se manifester parfois par une douleur abdominale forte et aiguë. La rupture d'un anévrisme aortique abdominal peut susciter des symptômes semblables à ceux d'une colique néphrétique et doit être envisagée chez des patients de plus de 50 ans se plaignant de violentes coliques. L'ischémie mésentérique est facilement méconnue ; il faut y penser chez un patient souffrant de douleurs abdominales et d'amaigrissement. En cas d'abdomen aigu, on commence les examens, en général, par de simples radiographies : les unes de l'abdomen et les autres du thorax en position

debout. Cependant, les techniques d'imagerie les plus utiles sont l'échographie, pour le diagnostic de cholangite, de cholécystite, d'appendicite ou de troubles gynécologiques, et la TDM, afin de localiser et d'identifier la cause de l'obstruction intestinale, d'une colique néphrétique ou d'une pancréatite aiguë.

Antécédents

L'anamnèse doit porter notamment sur des symptômes gynécologiques, comme un écoulement vaginal ou la date des dernières règles, ainsi qu'urinaires; ceux-ci orientent souvent vers la cause de la douleur.

- L'*apparition* de la douleur peut être soudaine ou progressive. Une apparition soudaine suggère la perforation d'un viscère (par exemple un ulcère duodénal), la rupture d'un organe (par exemple un anévrisme de l'aorte) ou une torsion (par exemple d'un kyste de l'ovaire). La douleur de la pancréatite aiguë commence souvent brutalement. Chez les femmes, des douleurs dans le bas ventre peuvent provenir d'une grossesse extra-utérine rompue, d'une torsion ou rupture d'un kyste ovarien ou d'une salpingite aiguë.
- Le *site* et l'irradiation de la douleur peuvent orienter les recherches. En général, une douleur abdominale supérieure est produite par des affections soit des viscères abdominaux supérieurs – par exemple une cholécystite aiguë, une pancréatite aiguë –, soit de l'estomac et du duodénum. La douleur de l'occlusion intestinale se situe souvent au centre de l'abdomen. Une cause fréquente de douleur aiguë dans la fosse iliaque droite est une appendicite aiguë. La douleur de la pancréatite aiguë, d'une rupture d'anévrisme aortique ou d'une maladie des voies rénales irradie souvent vers l'arrière.
- *La douleur peut être intermittente ou continue.* Une douleur qui se manifeste sous forme de coliques, c'est-à-dire qui dure quelques minutes puis disparaît pour réapparaître après quelques minutes ou une demi-heure, est caractéristique de l'obstruction mécanique d'un viscère creux, par exemple un calcul urétéral ou une occlusion intestinale (tableau 3.18). D'autres symptômes d'occlusion intestinale, qui peuvent être présents ou non, sont une distension abdominale, des vomissements et un arrêt complet du transit intestinal, c'est-à-dire l'incapacité d'évacuer des selles ou des flatuosités. La douleur biliaire, précédemment appelée à tort « colique » biliaire, est la conséquence de l'obstruction de la vésicule biliaire ou des voies biliaires et ne se manifeste pas sous forme de colique, mais généralement sous forme d'une douleur constante dans la partie supérieure de l'abdomen.
- Une *douleur continue*, c'est-à-dire sans périodes de soulagement complet, survient dans de nombreuses affections abdominales.

Tableau 3.18. Quelques causes mécaniques d'obstruction intestinale

Obstruction de l'intestin grêle
Adhérences (80 % chez les adultes)
Hernies
Maladie de Crohn
Intussusception
Obstruction due à un cancer
Obstruction colique
Carcinome du côlon
Volvulus du sigmoïde
Diverticulose

Examen clinique

- Un choc (pâleur, extrémités froides, tachycardie, hypotension) suggère la rupture d'un organe, par exemple d'un anévrisme aortique ou d'une grossesse extra-utérine. Il survient également dans les stades ultérieurs d'une péritonite généralisée résultant d'une perforation de l'intestin (voir ci-dessous).
- La fièvre est courante dans des affections inflammatoires aiguës.
- Les signes de péritonite sont la sensibilité, la réaction de défense (contraction involontaire des muscles abdominaux lors de la palpation de l'abdomen) et la rigidité à la palpation. Les bruits intestinaux sont absents en cas de péritonite généralisée.
- Une occlusion intestinale mécanique produit une distension et des bruits intestinaux hydro-aériques. Une hernie étranglée peut produire une obstruction, et les orifices herniaires doivent toujours être examinés.

- Un toucher rectal et pelvien doit être réalisé chez la plupart des patients avec un abdomen aigu.

Examens complémentaires

- Tests sanguins. Le nombre de globules blancs est élevé dans les affections inflammatoires. L'amylase sérique est élevée dans tout abdomen aigu, mais des taux supérieurs à cinq fois la normale indiquent une pancréatite aiguë.
- Une analyse d'urine peut montrer des signes d'infection ou de sang en cas de colique néphrétique. Un test de grossesse s'impose chez les femmes en âge de procréer.
- Imagerie. En cas de viscère perforé, une radiographie thoracique en position debout peut montrer de l'air sous le diaphragme, mais son absence n'exclut pas une perforation. En cas d'obstruction, une simple radiographie abdominale montre des anses intestinales dilatées et des niveaux liquidiens. Une échographie est utile pour le diagnostic de cholécystite aiguë, d'angiocholite, d'appendicite et des affections gynécologiques comme la rupture d'un kyste ovarien ou d'une grossesse extra-utérine. Une TDM spiralée est la technique la plus précise en cas d'abdomen aigu, mais est généralement réservée aux patients dont les résultats échographiques sont peu concluants ou négatifs.
- Chirurgie. Une laparoscopie ou une laparotomie peut être nécessaire en fonction du diagnostic.

Appendicite aiguë

L'appendicite aiguë survient lorsque la lumière de l'appendice est obstruée par un fécalithe.

Épidémiologie

L'appendicite aiguë affecte tous les groupes d'âge, mais elle est rare chez les très jeunes et les très vieux.

Caractéristiques cliniques

Le tableau clinique typique est l'apparition d'une douleur abdominale centrale, qui se localise alors dans la fosse iliaque droite (FID) ; elle est accompagnée d'anorexie, parfois de vomissements et de diarrhée. Le patient est fiévreux, et à la palpation, la FID est sensible et se défend en raison d'une péritonite localisée. En cas d'abcès de l'appendice, une masse sensible peut être palpable.

Examens

Le nombre de globules blancs, la protéine C réactive et la VS sont augmentés, mais ces résultats ne sont pas spécifiques. L'échographie peut montrer une inflammation de l'appendice, éventuellement une masse appendiculaire. La TDM est très sensible et spécifique, et a réduit de 90 % la résection d'appendices histologiquement normaux.

Diagnostic différentiel

Une lymphadénite mésentérique non spécifique, une iléite terminale due à la maladie de Crohn ou à une infection à *Yersinia*, une salpingite aiguë chez les femmes, un diverticule de Meckel enflammé et une maladie intestinale fonctionnelle peuvent simuler une appendicite aiguë.

Soins

Le traitement est l'ablation de l'appendice par chirurgie ouverte ou laparoscopique. Une masse appendiculaire est traitée de façon conservatrice, d'abord avec des liquides intraveineux et des antibiotiques et, plus tard, par appendicectomie.

Complications

Les complications sont causées par la gangrène et la perforation, conduisant à la formation d'abcès localisé ou d'une péritonite généralisée.

Péritonite aiguë

Une *péritonite localisée* se produit avec toutes les affections inflammatoires aiguës du tractus gastro-intestinal, et le traitement dépend de l'affection sous-jacente, par exemple une appendicite aiguë ou une cholécystite aiguë.

Une *péritonite généralisée* survient à la suite de la rupture d'un viscère abdominal, par exemple la perforation d'un ulcère duodénal ou d'une appendicite. Une douleur abdominale localisée se manifeste soudainement et se généralise rapidement. Le patient est choqué et se tient calme, car tout mouvement aggrave la douleur. Une radiographie abdominale simple peut montrer de l'air sous le

diaphragme ; le taux d'amylase sérique doit être contrôlé afin d'exclure une pancréatite aiguë.

Occlusion intestinale

L'occlusion intestinale est soit mécanique, soit fonctionnelle.

Mécanique (tableau 3.18)

L'intestin au-dessus du niveau de l'obstruction est dilaté, avec une sécrétion accrue de liquide dans la lumière. Le patient se plaint de coliques abdominales, de vomissement (surtout en cas d'obstruction de l'intestin grêle plutôt que celle du gros intestin) et de constipation absolue (surtout en cas d'obstruction du gros intestin plutôt que celle de l'intestin grêle). À l'examen, on constate une distension et des bruits intestinaux hydroaériques. Une occlusion de l'intestin grêle peut être traitée efficacement par un traitement conservateur, c'est-à-dire une aspiration nasogastrique et une hydratation par fluides intraveineux. Une occlusion colique est traitée chirurgicalement.

Fonctionnelle

Un iléus paralytique survient souvent durant la phase postopératoire d'une péritonite ou d'une chirurgie abdominale majeure, ou comme complication d'un traitement aux opiacés (pseudo-obstruction colique aiguë, syndrome d'Ogilvie). Il peut être causé également lors de lésions des nerfs ou des muscles intestinaux. Contrairement à une obstruction mécanique, l'iléus paralytique est souvent non douloureux, mais les bruits intestinaux peuvent être diminués. Une radiographie à blanc de l'abdomen montre l'intestin rempli de gaz. Le traitement est conservateur.

Péritoine

La cavité péritonéale est un sac fermé bordé par un mésothélium. Elle contient un peu de liquide pour permettre au contenu abdominal de se déplacer librement. Les affections qui touchent le péritoine peuvent être liées à :

- une infection (péritonite) :
  - secondaire à une maladie intestinale, par exemple l'appendicite, une perforation ;
  - une dialyse péritonéale chronique ;
  - spontanée (par exemple associée à une ascite cirrhotique) ;
  - tuberculeuse.
- un cancer :
  - des métastases, par exemple à partir de l'ovaire ;
  - un mésothéliome primaire ;
- une vasculite : une connectivite.

Nutrition

Besoins alimentaires

La nourriture est nécessaire pour fournir l'énergie à l'organisme. Les besoins quotidiens moyens (tableau 3.19) d'une femme d'âge moyen au Royaume-Uni est de 8100 kJ (1940 kcal), et pour un homme, de 10 600 kJ (2550 kcal). Les glucides interviennent pour 50 %, les matières grasses pour 35 %, les protéines pour 15 % et l'alcool pour ± 5 %. Les besoins énergétiques augmentent pendant les périodes de croissance rapide, comme l'adolescence, la grossesse et l'allaitement, ainsi qu'en cas de septicémie.

Le poids corporel est maintenu à un niveau de référence par un équilibre précis des apports et des dépenses énergétiques totales, c'est-à-dire la somme du taux métabolique au repos ou de base, de l'activité physique et de l'effet thermique des aliments consommés. Le gain de poids est presque toujours dû uniquement à une augmentation de l'apport énergétique qui excède les dépenses totales. Parfois, le gain de poids est lié à une diminution des dépenses énergétiques, par exemple en cas d'hypothyroïdie, ou à la suite d'une rétention liquidienne, par exemple en cas d'insuffisance cardiaque ou d'ascite. Par ailleurs, la perte de poids

Tableau 3.19. Besoins en protéine, énergie et en eau d'adulte normal ou hypercatabolique

État métabolique	Besoins nutritionnels	
	Normal	Hypercatabolique
Protéine (g/kg)	1	2–3
Azote (g/kg)	0,17	0,3–0,45
Énergie (kcal/kg)	25–30	35–50
Eau (ml/kg)	30–35	30–35

liée au cancer et aux maladies chroniques est due à une réduction de l'apport d'énergie secondaire à une perte d'appétit (anorexie). Dans un certain nombre d'affections, telles qu'une septicémie ou un traumatisme grave, les besoins énergétiques augmentent (hypercatabolisme ou hypermétabolisme), ce qui se traduit par un bilan énergétique négatif, si l'apport énergétique n'est pas augmenté.

Une alimentation équilibrée exige également des quantités suffisantes de vitamines et de minéraux. Dans le monde occidental, les carences en vitamines sont rares, sauf dans des cas particuliers, par exemple chez les personnes alcooliques et les patients atteints de maladie intestinale, qui peuvent avoir des carences vitaminiques multiples, également chez les patients atteints d'une maladie du foie ou des voies biliaires, qui sont sensibles à une carence en vitamines liposolubles (A, D, E, K). Les carences en vitamines B, de riboflavine et de biotine, sont rares dans tous les groupes de patients et ne seront pas décrites plus avant. Une carence alimentaire en vitamine B_6 (pyridoxine, pyridoxal et pyridoxamine) est aussi extrêmement rare, mais des médicaments (par exemple l'isoniazide et la pénicillamine) qui interagissent avec le pyridoxal phosphate peuvent causer une carence en B_6 et une polyneuropathie. Les carences en vitamine B_{12} et en folate sont décrites au chapitre 5, et celle en vitamine D au chapitre 7.

Soutien nutritionnel

Lorsque des patients sont hospitalisés, leur état nutritionnel doit être évalué à l'admission et durant leur séjour. Les recommandations actuelles sont les suivantes.

- Des questions simples doivent être posées aux patients sur une perte de poids récente, leur poids habituel et s'ils mangent moins que d'habitude.
- Leur poids et leur taille doivent être enregistrés, et l'indice de masse corporelle (IMC) calculé (poids [kg]/taille [m]^2). Les IMC normaux vont de 20 à 25 kg/m^2 pour les hommes et de 19 à 24 kg/m^2 pour les femmes.

Une certaine forme de supplément nutritionnel est nécessaire chez les patients qui ne peuvent pas manger, ne devraient pas manger, ne mangeront pas ou ne peuvent manger suffisamment. Il est nécessaire de fournir un soutien nutritionnel pour :

- tous les patients sévèrement malnutris à leur admission ; la malnutrition sévère est indiquée par un IMC inférieur à 15 kg/m^2 ;
- les patients modérément malnutris (IMC de 15 à 19 kg/m^2) qui, en raison de leur maladie physique, ne pourront manger pendant 3 à 5 jours ;
- les patients nourris normalement qui ne pourront manger durant 7 à 10 jours.

La nutrition entérique est moins chère, est plus physiologique et a moins de complications que la nutrition parentérale (intraveineuse), et devrait être utilisée si le tractus gastro-intestinal fonctionne normalement. Avec la nutrition entérique et parentérale, un régime alimentaire complet, composé de lipides, de glucides, de protéines, de vitamines, de minéraux et d'oligoéléments, peut satisfaire les besoins nutritionnels de la personne (tableau 3.17). Idéalement, ce soutien nutritionnel artificiel devrait être supervisée par une équipe spécialisée multidisciplinaire.

Nutrition entérique

Les aliments peuvent être donnés par :

- la bouche ;
- une sonde nasogastrique de petit calibre pour une nutrition entérique à court terme ;
- une gastrostomie endoscopique percutanée (GEP), qui est indiquée pour les patients qui ont besoin d'une alimentation durant plus de 2 semaines ;
- une jéjunostomie percutanée, un tube étant inséré directement dans le jéjunum, par endoscopie ou laparotomie.

On recourt en général à un régime polymérique à base de protéines entières, de glucides et de lipides ; parfois, un régime élémentaire composé d'acides aminés, du glucose et d'acides gras est administré aux patients atteints de MC (voir plus haut).

Nutrition parentérale totale (NPT)

Un cathéter inséré dans une veine périphérique ou dans la veine sous-clavière sert à la nutrition

parentérale. Un cathéter central ne peut être placé que par des cliniciens expérimentés dans des conditions strictes d'asepsie et dans un environnement stérile. Le risque d'infection est réduit si ces cathéters sont utilisés uniquement à des fins d'alimentation et non pour l'administration de médicaments ou de sang. Les lignes périphériques ne sont habituellement utilisées que pendant environ 5 jours et ne servent que lorsque l'alimentation n'est requise que durant une courte période. Les lignes centrales peuvent être maintenues durant des mois, voire des années. Le tableau 3.20 reprend la liste des complications potentielles de la NPT.

Surveillance de la nutrition artificielle

Les patients recevant un soutien nutritionnel doivent être pesés deux fois par semaine et un examen clinique est nécessaire afin de détecter d'éventuels signes de surcharge ou de déplétion liquidienne. Chez les patients recevant un soutien nutritionnel à l'hôpital, il faut doser quotidiennement l'urée, les électrolytes et le glucose dans le sang. Une mesure plus fréquente de la glycémie capillaire est indiquée chez les patients qui commencent une NPT. La biochimie du foie, la calcémie et la phosphatémie doivent être contrôlées deux fois par semaine. Le magnésium, le zinc et l'azote (voir ci-dessous) sont dosés toutes les semaines. La fréquence des contrôles biochimiques est ajustée en fonction de l'état clinique et métabolique du patient.

Il est nécessaire d'administrer 40 à 50 g de protéines par 24 heures pour maintenir l'équilibre azoté, qui représente l'équilibre entre la dégradation et la synthèse des protéines. L'objectif de tout régime est de parvenir à un équilibre positif d'azote, qui peut habituellement être obtenu en donnant 3 à 5 g d'azote en excès de la quantité catabolisée. La quantité de protéines nécessaire pour maintenir l'équilibre azoté chez un individu particulier peut être calculée à partir de la perte d'azote urinaire, en utilisant la formule :

$$\text{Perte de } N_2 \text{ (g \ 24 h)} = \text{uree urinaire (mmol \ 24 h)} \times 0{,}028 + 2$$

Azote urinaire × 6,25 =
grammes de proteines requises (la plupart des proteines contiennent environ 16 % d'azote)

La plupart des patients ont besoin d'environ 12 g d'azote par 24 heures, mais les patients hypercataboliques requièrent plus, environ 15 g/jour.

Tableau 3.20. Complications d'une nutrition parentérale totale

Liées au cathéter : septicémie, thrombose, embolie et pneumothorax
Métaboliques, par exemple hyperglycémie, hypercalcémie
Troubles électrolytiques
Troubles hépatiques

Syndrome de réalimentation

Le syndrome de réalimentation survient dans les premiers jours de réalimentation par voie orale, entérique ou parentérale. Il est méconnu, alors qu'il peut être mortel. Il implique un déplacement de l'utilisation des graisses comme source d'énergie lors de la privation à l'utilisation des glucides comme source d'énergie lors de la réalimentation. Avec l'introduction de la nutrition artificielle et des glucides, la libération d'insuline est augmentée, ce qui provoque un passage intracellulaire rapide de phosphate, magnésium et potassium, aboutissant à une hypophosphatémie, une hypomagnésémie et une hypokaliémie. Le phosphate fait partie intégrante de la machinerie cellulaire. Sa carence entraîne un dysfonctionnement organique généralisé (faiblesse musculaire, rhabdomyolyse, insuffisance cardiaque, déficit immunitaire, anémie hémolytique, thrombopénie, coma, hallucinations et convulsions). La carence en thiamine peut être précipitée. Les patients à risque du syndrome de réalimentation sont ceux qui ont un poids insuffisant, par exemple à la suite d'anorexie mentale ou d'alcoolisme, ou qui ont maigri récemment et rapidement (5 % au cours du mois précédent) ; c'est le cas des patients ayant subi un traitement pour obésité morbide. Ces patients à risque devraient recevoir des doses élevées de vitamine B et vitamine C, par exemple Pabrinex®, 1 paire d'ampoules deux fois par jour, pendant 5 à

7 jours avant le début de l'alimentation, et commencer à se nourrir en ne consommant que 25 à 50 % des besoins caloriques estimés, avec augmentation progressive de 100 calories par jour. Durant la première semaine, il faut contrôler quotidiennement les taux sériques de phosphate, magnésium, calcium, potassium, d'urée et de créatinine, ainsi que le poids corporel, et détecter une éventuelle surcharge liquidienne afin de pouvoir corriger toute carence électrolytique.

Troubles du poids corporel

Obésité

L'obésité est un excès de graisse corporelle contribuant à des comorbidités. Elle est fréquente dans les pays développés, et le devient dans les pays en développement. Un IMC de 30 kg/m^2, ou plus, est une référence communément utilisée pour définir l'obésité. On parle de surpoids lorsque l'IMC est de 25 à 30 kg/m^2 ; il est associé à un risque légèrement accru des complications identifiées chez les patients obèses (voir ci-dessous). Chez presque tous les sujets obèses, le gain de poids est la conséquence d'un apport énergétique accru, la dépense énergétique étant normale, voire augmentée. Dans un certain nombre d'affections, dont l'hypothyroïdie est la plus fréquente, le gain de poids est dû, au moins en partie, à une diminution de dépense énergétique. Les patients obèses courent un risque de mort prématurée, principalement à la suite de diabète, de cardiopathie ischémique et de maladie cérébrovasculaire. L'obésité expose aussi à un risque accru d'hypertension, d'hyperlipidémie, d'apnée obstructive du sommeil, d'arthrose des genoux et des hanches, de stéatose hépatique, de lithiase biliaire et de cancer. Une réduction de l'apport calorique et une augmentation de l'activité physique font perdre de poids, mais respecter ces deux consignes s'avère en pratique difficile. Les régimes alimentaires les plus courants permettent un apport énergétique quotidien de 4200 kJ (1000 kcal) qui, chez une femme d'âge moyen, se traduirait par un déficit énergétique quotidien (apport versus dépenses) d'environ 4200 kJ. Une semaine de régime se traduirait par un déficit d'énergie totale de 25 à 29 MJ (6000 à 7000 kcal) et par une perte de poids d'environ 1 kg. Une perte de 10 % du poids corporel (soit 10 kg chez une personne de 100 kg) s'accompagne d'une diminution de la pression artérielle, du risque de diabète et de la mortalité. Un traitement médicamenteux comme l'orlistat, un inhibiteur de la lipase pancréatique et donc de la digestion des graisses, est parfois prescrit aux patients gravement obèses. Après l'échec d'un traitement médical conventionnel, un traitement chirurgical peut être envisagé pour certains patients atteints d'obésité morbide (IMC > 40 kg/m^2) ou pour ceux dont l'IMC dépasse 35 kg/m^2 et qui souffrent de complications liées à l'obésité. Les techniques utilisées sont restrictives, telles que l'anneau gastrique, qui restreint la capacité d'ingérer, ou une dérivation intestinale, qui réduit la capacité d'absorber les éléments nutritifs.

Anorexie mentale

L'anorexie mentale est une maladie psychologique, affectant principalement les jeunes femmes et qui se caractérise par une perte de poids importante (IMC < 17,5 kg/m^2), par une peur intense de prendre du poids, par une image corporelle déformée et par de l'aménorrhée. Les patients souffrant d'anorexie mentale contrôlent leur poids soit en s'abstenant de nourriture, soit en se faisant vomir (boulimie) ; cela peut aboutir à des troubles de dénutrition. Le traitement est difficile et le plus souvent confié à une unité spécialisée dans les troubles alimentaires.

Médicaments

Médicaments pour la dyspepsie et l'ulcère gastroduodénal

Antiacides

Mode d'action

L'effet principal est la neutralisation de l'acide gastrique. Les antiacides contenant de l'alginate forment un « radeau » qui flotte à la surface du contenu gastrique, réduisant ainsi le reflux et protégeant la muqueuse gastro-œsophagienne.

Indications

Les antiacides visent surtout le soulagement symptomatique de la dyspepsie, du reflux gastro-œsophagien et de l'ulcère gastroduodénal. Ils ne

conviennent pas au traitement de l'ulcère gastro-duodénal, qui répond surtout aux médicaments antisécrétoires (voir ci-dessous).

Préparations et posologie

Hydroxyde d'aluminium. *Comprimés : 500 mg; gélules (Alu-Cap®) 475 mg.*

1–2 comprimés à mâcher ou 1 gélule quatre fois par jour et au coucher, ou selon les besoins.

Mélange à base de trisilicate de magnésium. *Suspension orale, 5 % de chaque composant : trisilicate de magnésium, carbonate de magnésium léger et bicarbonate de sodium.*

10–20 ml dans l'eau trois fois par jour ou selon les besoins.

Co-magaldrox (Mucogel®). *Suspension*. Mélange d'hydroxyde d'hydroxyde d'aluminium 220 mg, et de magnésium 195 mg/5 ml.

10–20 ml 20–60 minutes après les repas et au coucher, ou selon les besoins.

Antiacide contenant de l'alginate. *Comprimés, suspension*. Gaviscon® Advance contient du bicarbonate de potassium et de l'alginate de sodium.

1–2 comprimés mâchés ou 10–20 ml quatre fois par jour après les repas et au coucher.

Effets secondaires

Les antiacides contenant du magnésium tendent à être laxatifs, alors que ceux à base d'aluminium peuvent constiper; les antiacides contenant les deux atténuent ces effets sur le côlon.

Précautions/contre-indications

Les antiacides peuvent interférer avec l'absorption d'autres médicaments et, en général, ceux-ci doivent être pris au moins 1 heure avant ou après chaque dose d'un antiacide. Certaines préparations sont riches en sodium, par exemple le mélange de trisilicate de magnésium (6,3 mmol/10 ml) et le Gaviscon® Advance (4,6 mmol/10 ml; 2,25 mmol/comprimé), ce qui doit être pris en compte lorsque les patients suivent un régime sans ajout de sel (maladie cardiaque, rénale ou hépatique). L'hydroxyde d'aluminium est contre-indiqué dans l'hypophosphatémie. Les antiacides constipants (ceux contenant de l'aluminium) doivent être évités en cas de maladie hépatique.

Antagonistes des récepteurs H2

Mode d'action

Ces agents réduisent la sécrétion d'acide gastrique par blocage des récepteurs H2 de l'histamine.

Indications

Le RGO, les ulcères gastriques et duodénaux bénins, la prévention des lésions gastroduodénales chez les patients nécessitant des soins intensifs, la prévention des ulcères duodénaux provoqués par les AINS et, à dose élevée, la prévention des ulcères gastriques. Cependant, pour toutes ces indications, les IPP sont plus efficaces et les plus couramment utilisés en pratique clinique.

Préparations et posologie

Ranitidine

Comprimés : 150 mg, 300 mg; sirop à 75 mg/5 ml; injection (Zantac®) 25 mg/ml.

- **Voie orale**
  - Ulcère gastrique et duodénal, 150 mg deux fois par jour ou 300 mg le soir pendant 4–8 semaines.
  - RGO : 150 mg deux fois par jour ou 300 mg le soir, 150 mg quatre fois par jour dans les cas graves pouvant aller jusqu'à 12 semaines. Réduire à la plus faible dose possible afin de soulager les symptômes au cours du traitement d'entretien.
  - Ulcère associé aux AINS : 150 mg deux fois par jour ou 300 mg le soir; 300 mg deux fois par jour peuvent être prescrits afin d'augmenter le taux de guérison.
  - Prophylaxie des ulcères gastroduodénaux induits par les AINS, 300 mg deux fois par jour.
- **Voie IV :** 50 mg dilués dans 20 ml et administrés durant au moins 2 minutes toutes les 6–8 heures *ou* en perfusion de 25 mg/h pendant 2 heures, répétée toutes les 6–8 heures.

Cimétidine

Comprimés : 200 mg, 400 mg, 800 mg; sirop 200 mg/5 ml.

- **Voie orale**
  - RGO : 400 mg quatre fois par jour pendant 4–8 semaines; réduire jusqu'à la plus faible dose possible pour le traitement d'entretien.
  - Ulcère gastroduodénal : 400 mg deux fois par jour ou 800 mg le soir pendant au moins 4 semaines, 8 semaines pour un ulcère associé aux AINS.

Effets secondaires

Diarrhée, altération de la biochimie hépatique, céphalées, vertiges, éruption cutanée. Rarement, d'autres effets secondaires (voir RCP).

Précautions/contre-indications

La cimétidine retarde le métabolisme oxydatif des médicaments dans le foie en se liant au cytochrome P450 des microsomes. Elle devrait être évitée chez les patients stabilisés sous warfarine, phénytoïne et théophylline (ou aminophylline) ; d'autres interactions reprises dans le RCP peuvent avoir moins de pertinence clinique.

Inhibiteurs de la pompe à protons

Mode d'action

Les IPP inhibent la sécrétion d'acide gastrique en bloquant le système enzymatique hydrogène/potassium-adénosine triphosphate (la « pompe à protons ») de la cellule pariétale gastrique.

Indications

RGO ; ulcères gastroduodénaux ; prévention des ulcères gastroduodénaux induits par les AINS, en combinaison avec des antibactériens pour l'éradication d'*H. pylori* ; par voie intraveineuse et après traitement endoscopique pour réduire les récidives d'hémorragie chez des patients dont les ulcères gastroduodénaux ont tendance à saigner ; inhibition de l'acide gastrique dans des affections hypersécrétoires, par exemple un gastrinome ; prévention des ulcères gastroduodénaux chez les patients gravement malades ; prophylaxie de l'aspiration d'acide pendant une anesthésie générale ; dyspepsie.

Préparations et posologie

Oméprazole

Gélules et comprimés : 10 mg, 20 mg, 40 mg ; comprimés dispersibles : 10 mg, 20 mg, 40 mg ; perfusion intraveineuse : flacon de 40 mg.

- RGO : 20–40 mg une fois par jour pendant 4–8 semaines, entretien 10–20 mg une fois par jour.
- Guérison des ulcères gastroduodénaux (non associés à *H. pylori*) : 20 mg par jour pendant 4 semaines.
- Prévention des ulcères provoqués par les AINS : 20 mg par jour.
- Éradication d'*H. pylori* (en association avec des antibactériens) : 20 mg deux fois par jour pendant 1 semaine.
- Par injection IV en cas de saignement des ulcères gastroduodénaux : 80 mg pendant 5 minutes, puis 8 mg/h (1 flacon dilué dans 100 ml de chlorure de sodium à 0,9 % ou 5 % de glucose).
- Gastrinome : 60 mg une fois par jour, doses habituelles de 20–120 mg par jour.
- Réduction de l'acide gastrique pendant une anesthésie générale : 40 mg le soir puis 40 mg 2–6 heures avant l'intervention.

Lansoprazole

Gélules : 15 mg, 30 mg ; comprimés orodispersibles : 15 mg, 30 mg.

- RGO : 30 mg une fois par jour pendant 4–8 semaines, entretien 15–30 mg une fois par jour.
- Guérison des ulcères gastroduodénaux (non liés à *H. pylori*) : 30 mg par jour pendant 4 semaines.
- Prévention des ulcères provoqués par les AINS : 15–30 mg par jour.
- Éradication d'*H. pylori* (en association avec des antibactériens) : 20 mg deux fois par jour pendant une semaine.
- Gastrinome : 60 mg une fois par jour, doses habituelles de 30–20 mg par jour.

Effets secondaires

Troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements), dysfonctionnement hépatique, réactions d'hypersensibilité, céphalées, réactions cutanées, augmentation du risque d'infections gastro-intestinales (dues à la réduction de l'acidité gastrique). Rarement, lésions rénales aiguës et, en raison de l'absorption intestinale réduite, carence en vitamine B_{12}, calcium (conduisant à une fracture de hanche) et magnésium.

Précautions/contre-indications

L'oméprazole et l'ésoméprazole inhibent de façon compétitive l'isoenzyme CYP2C19 (qui métabolise le clopidogrel en son métabolite actif) et peut réduire la capacité du clopidogrel d'inhiber l'agrégation plaquettaire. L'oméprazole peut diminuer l'effet de la warfarine, de la phénytoïne et du diazépam. Le lansoprazole peut augmenter l'effet de la warfarine, de la phénytoïne et de la théophylline. Il faut réduire la dose en cas de maladie grave du foie.

Constipation

Le traitement de la constipation passe d'abord par des changements du mode de vie, les médicaments servant de thérapie de deuxième ligne. Il peut être nécessaire d'utiliser une combinaison de deux types de laxatifs, par exemple un stimulant et un agent amollissant les selles. Tous les laxatifs sont contre-indiqués en cas d'obstruction intestinale, de perforation, d'iléus paralytique et de maladie inflammatoire intestinale grave comme une MC et une CU.

Laxatifs de lest

Mode d'action

Absorption de l'eau et augmentation de la masse fécale, ce qui stimule le péristaltisme.

Indications

Traitement de la constipation liée à un transit lent, d'une diverticulose, du syndrome du côlon irritable et, pour les patients avec une colostomie, augmentation du volume des selles.

Préparations et posologie

Le son de blé non transformé fait partie des laxatifs de lest les plus efficaces; les patients peuvent l'ajouter aux repas, par exemple à des céréales (2–6 cuillères à soupe par jour).

Ispaghula brou

Granulés : sachet de 3,5 g.

1 sachet ou 2 cuillerées de 5 ml dans l'eau, deux fois par jour après les repas.

Méthycellulose

Comprimés : 500 mg.

3–6 comprimés deux fois par jour avec au moins 300 ml de liquide.

Sterculia

Granulés : sachets de 7 g.

1–2 sachets ou 1–2 cuillères de 5 ml tassées avec beaucoup de liquide une fois ou deux fois par jour après les repas.

Effets secondaires

Flatulences, distension abdominale.

Précautions/contre-indications

Maintenir un apport hydrique suffisant pour éviter l'impaction fécale; contre-indications (voir ci-dessus).

Laxatifs stimulants

Mode d'action

Augmentation de l'activité motrice colique.

Indications

Traitement court de la constipation.

Préparations et posologie

Bisacodyl

Comprimés : 5 mg; Suppositoires : 10 mg.

- **Voie orale :** 5–10 mg le soir, augmenter parfois à 15–20 mg.
- **Voie rectale** : suppositoires, 10 mg le matin.

Docusate sodique

Gélules : 100 mg; solution : 50 mg/5 ml; microlavement : 120 mg dans un sachet de 10 g en dose unique.

- **Voie orale :** 500 mg par jour en deux à trois doses fractionnées.
- **Voie rectale :** unité de 10 g par jour.

Glycérol (glycérine)

Suppositoires : 700 mg de glycérol.

1 suppositoire humidifié avec de l'eau avant utilisation.

Séné

Comprimés : 7,5 mg; sirop : 7,5 mg/5 ml.

2–4 comprimés, 10–20 ml de sirop le soir.

Effets secondaires

Crampes abdominales, diarrhée et hypokaliémie.

Précautions/contre-indications

Contre-indications (voir ci-dessus).

Laxatifs osmotiques

Mode d'action

Attirent ou retiennent l'eau dans la lumière intestinale, amollissent les selles et améliorent l'évacuation.

Indications

Traitement de la constipation. Le lactulose est utilisé dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique.

Des lavements au phosphate sont utilisés pour évacuer les intestins avant des examens radiologiques, une sigmoïdoscopie flexible ou une intervention chirurgicale.

Préparations et posologie

Lactulose

Solution : 3,1-3,7 g/5 ml.

Au début, 15 ml deux fois par jour ; encéphalopathie hépatique : 30–50 ml trois fois par jour, dose ajustée pour produire deux à trois selles molles par jour.

Macrogols (polyéthylène glycol)

Movicol® (polyéthylène glycol « 3350 » avec des électrolytes).

1–3 sachets par jour en doses fractionnées ; chaque sachet dissous dans 125 ml d'eau. Pour les petites doses, Movicol-Half® est également disponible.

Sels de magnésium

Mélange d'hydroxyde de magnésium et de sulfate de magnésium (sels d'Epsom).

30–45 ml en cas de besoin de l'hydroxyde de magnésium. 5–10 g de sulfate de magnésium dans un verre d'eau tiède avant le petit déjeuner.

Phosphate (voie rectale)

Fleet® lavement prêt à l'usage : flacon de 133 ml.

Un lavement inséré 30 minutes avant l'évacuation nécessaire.

Citrate de sodium (voie rectale)

Micralax Micro-enema® : 5 ml.

Un lavement selon les besoins.

Effets secondaires

Distension abdominale, coliques, nausées, irritation locale après lavement au phosphate.

Précautions/contre-indications

Contre-indications (voir ci-dessus). Ils peuvent aussi causer des perturbations électrolytiques. À utiliser avec prudence chez les insuffisants hépatiques et rénaux. Bien que les ions magnésium soient mal absorbés, ils le sont légèrement, comme tous les ions osmotiques, ce qui peut être une cause de complication chez des patients dont la fonction rénale est anormale.

Solutions servant au lavage colique

Indications

Ces solutions sont nécessaires avant une chirurgie colique, une coloscopie ou un examen radiologique pour que l'intestin soit libre de matières solides. Cette préparation n'est pas un traitement de la constipation. Le lavage colique est couplé à un régime pauvre en résidus durant au moins 3 jours avant la manœuvre, un apport abondant d'eau ou d'autres liquides clairs et à l'arrêt de l'ingestion de tous les aliments solides le jour avant l'opération. Toutes les solutions de lavage sont contre-indiquées en cas d'obstruction intestinale, de perforation de l'intestin ou de colite sévère et le Moviprep® est contre-indiqué en cas de déficit en glucose-6-phosphate.

Mode d'action

Variable selon le produit.

Préparations et posologie

Citramag®

Carbonate de magnésium 11,57 g et acide citrique 17,79 g/sachet.

1 sachet à 8 heures et 1 sachet entre 14 et 16 heures le jour avant la manœuvre.

Fleet Phospho-Soda®

Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté 24,4 g, phosphate disodique dodécahydraté 10,8 g/45 ml.

45 ml dilué avec 120 ml d'eau (demi-verre), puis un verre plein d'eau. Pour les manœuvres ayant lieu le matin, la première dose doit être prise à 7 heures et la deuxième dose à 19 heures le jour avant la procédure. Pour les procédures de l'après-midi, la première dose doit être prise à 19 heures la veille et la deuxième dose à 7 heures le jour de la manœuvre.

Klean-Prep®

Macrogol « 3350 » (polyéthylène glycol « 3350 » avec des électrolytes).

2 sachets dilués dans 2 l d'eau, 250 ml étant bus rapidement toutes les 10–15 minutes. 2 sachets le soir avant l'examen, et 2 sachets le matin de l'examen.

Moviprep®

Sachet A contenant du macrogol « 3350 » (polyéthylène glycol « 3350 ») avec des électrolytes et sachet B contenant de l'acide ascorbique 4,7 g et de l'ascorbate de sodium 5,9 g.

Diluer les sachets A et B dans 1 l d'eau. Boire 2 l de solution reconstituée le soir avant la manœuvre ou 1 l la veille et 1 l tôt le matin de la manœuvre.

Picolax®

Picosulfate de sodium 10 mg/sachet avec du citrate de magnésium.

Même posologie que celle de Citramag®.

Effets secondaires

Nausées, vomissements, crampes abdominales. Parfois, déshydratation et hypotension, troubles électrolytiques.

Diarrhée

La plupart des diarrhées aiguës sont infectieuses et guérissent sans traitement. Des sels de réhydratation orale (Dioralyte®), 1 sachet après chaque défécation de selles molles, sont souvent utilisés, en particulier chez les personnes âgées et les enfants. Des agents antidiarrhéiques soulagent les symptômes de la diarrhée aiguë, mais ne sont pas recommandés en routine. Des agents antidiarrhéiques, comme le lopéramide, sont parfois utilisés dans le traitement de la diarrhée chronique.

Chlorhydrate de lopéramide

Gélules ou comprimés : 2 mg.

Mode d'action

Agent antimotilité.

Indications

Traitement symptomatique de la diarrhée aiguë ; de la diarrhée chronique chez l'adulte.

Effets secondaires

Constipation, crampes abdominales, vertiges.

Précautions/contre-indications

Colite ulcéreuse ou diarrhée infectieuse associée à des selles contenant du sang.

Nausées et vomissements

Les antiémétiques ne doivent être prescrits que lorsque la cause des vomissements est connue, par exemple en cours de chimiothérapie, après une intervention chirurgicale, contre le mal des transports, au début de la grossesse ou en cas de migraine ; sinon, ils pourraient retarder le diagnostic. Si un traitement antiémétique est indiqué, le médicament est choisi en fonction de l'étiologie des vomissements. La dexaméthasone (voir la fin du chap. 14) a des effets antiémétiques et est administrée pour éviter les vomissements causés par les chimiothérapies anticancéreuses. Elle a des effets additifs lorsqu'elle est administrée avec de fortes doses de métoclopramide ou avec un antagoniste des récepteurs 5-HT3, comme l'ondansétron. Le mode d'action de la dexaméthasone comme antiémétique est inconnu, mais pourrait impliquer la réduction de la synthèse des prostaglandines.

Antihistaminiques

Indications

Mal des transports, vomissements induits par un médicament, troubles vestibulaires, tels que vertiges et acouphènes.

Mode d'action

Antagoniste compétitif des récepteurs histaminiques H1.

Préparations et posologie

Cyclizine

Valoid® comprimés : 50 mg; injection 50 mg/ml.

- **Voie orale :** 50 mg jusqu'à trois fois par jour.
- **Injection IM/IV :** 50 mg trois fois par jour.

Prométhazine

Phénergan® comprimés : 10 mg, 25 mg; élixir : 5 mg/ml; injection : 25 mg/ml.

- **Voie orale :** pour la prévention du mal des transports, 20–25 mg (au coucher, le soir avant le voyage).
- **IM/IV :** 25–50 mg.

Effets secondaires

Somnolence, effets antimuscariniques (rétention urinaire, sécheresse buccale, vision brouillée), palpitations, arythmies et éruptions cutanées.

Précautions/contre-indications

Attention à l'hypertrophie prostatique, à la rétention urinaire, au glaucome et à l'obstruction pyloroduodénale (en raison des effets antimuscariniques). Interactions médicamenteuses – voir le RCP.

Phénothiazines

Mode d'action

Antagonistes de la dopamine. Activité sur le système nerveux central (SNC) par blocage de la zone chémoréceptrice du quatrième ventricule. De nombreux médicaments produisent des vomissements par action sur cette zone.

Indications

Les phénothiazines sont utilisées pour la prophylaxie et le traitement des nausées et vomissements associés à une maladie néoplasique diffuse, à une maladie des rayons et aux vomissements causés par des substances comme des anesthésiques généraux, des opioïdes et des agents cytotoxiques. La chlorpromazine provoque plus de sédation et est généralement réservée aux nausées et vomissements des maladies en phase terminale.

Préparations et posologie

Chlorhydrate de chlorpromazine

Comprimés : 25 mg, 50 mg, 100 mg; solution : 25 mg/5 ml, 100 mg/5 ml; injection : 25 mg/ml; suppositoires : 25 mg et 100 mg.

- **Voie orale :** 10–25 mg toutes les 4–6 heures.
- **IM :** 25 mg puis 25–50 mg toutes les 3–4 heures.
- **Voie rectale :** suppositoires : 100 mg toutes les 6–8 heures.

Prochlorpérazine

Comprimés 5 mg; Stemetil® comprimés et suppositoires : 5 mg; sirop : 5 mg/ml; injection : 12,5 mg/ml.

- **Voie orale :** 20 mg au début, puis 10 mg après 2 heures; prévention : 5–10 mg deux à trois fois par jour.
- **IM :** 12,5 mg puis, si nécessaire, une dose orale après 6 heures.

Effets secondaires

Voir les antipsychotiques (chap. 17).

Précautions/contre-indications

Voir les antipsychotiques (chap. 17).

Dompéridone et métoclopramide

Mode d'action

Bloquent les récepteurs de la dopamine et inhibent la stimulation dopaminergique de la zone chémoréceptrice du SNC.

Indications

La dompéridone est particulièrement utilisée en postopératoire contre les nausées et vomissements et aussi contre le reflux gastro-œsophagien et la dyspepsie. Le métoclopramide est particulièrement indiqué contre les nausées et vomissements associés aux cytotoxiques ou à la radiothérapie.

Préparations et posologie

Métoclopramide

Comprimés : 10 mg; sirop : 5 mg/ml; injection : 5 mg/ml.

- **Voie orale/IM/IV** (plus de 1–2 minutes) : 10 mg trois fois par jour.

Dompéridone

Comprimés : 10 mg; Motilium® comprimés : 10 mg; suspension : 5 mg/ml; suppositoires : 30 mg.

- **Voie orale :** 10–20 mg trois à quatre fois par jour; maximum 80 mg.
- **Voie rectale :** 60 mg deux fois par jour.

Effets secondaires

Des effets sur le SNC sont produits par le métoclopramide et, dans une moindre mesure, par la dompéridone (en raison du passage limité à travers la barrière hémato-encéphalique). Les effets extrapyramidaux sont des dystonies aiguës (traitées par l'arrêt du médicament et la procyclidine 5–10 mg IM/IV), l'akathisie et un syndrome ressemblant au parkinsonisme. Des doses élevées de métoclopramide induisent de la somnolence. L'hyperprolactinémie liée au blocage du récepteur de la dopamine est responsable de galactorrhée.

Précautions/contre-indications

Ces agents sont contre-indiqués en cas d'obstruction gastro-intestinale, 3–4 jours après une opération chirurgicale gastro-intestinale lorsqu'une motilité accrue peut être nuisible et en cas de phéochromocytome.

Antagonistes des récepteurs 5-HT3

Mode d'action

Ces agents bloquent les récepteurs 5-HT3 dans la zone chémoréceptrice du SNC (voir phénothiazines plus haut) et dans l'intestin.

Indications

Particulièrement efficaces contre les vomissements induits par une chimiothérapie fortement émétisante et la radiothérapie pour traiter les tumeurs malignes, ainsi que contre les vomissements postopératoires qui résistent à d'autres agents.

Préparations et posologie

Exemples : dolasétron, granisétron, ondansétron, palonosétron.

Ondansétron

Comprimés 4 mg; injection : 2 mg/ml; Zofran® sirop : 4 mg/5 ml; suppositoires : 16 mg.

- Chimiothérapie : 8 mg per os, ou 16 mg par le rectum 1–2 heures avant le traitement; ou par injection IM/IV, 8 mg immédiatement avant le traitement, puis par la bouche, 8 mg toutes les 12 heures, ou par le rectum, 16 mg par jour. Avec la chimiothérapie fortement émétisante, le traitement est donné par voie IM/IV et poursuivi par perfusion de 1 mg/h pendant 24 heures.
- Prévention des nausées et vomissements postopératoires : par voie orale, 16 mg 1 heure avant l'anesthésie, ou par solution injectable IM/IV, 4 mg à l'induction de l'anesthésie.

Effets secondaires

Maux de tête, constipation, réactions d'hypersensibilité. Après administration IV : convulsions, douleur thoracique, arythmie, hypotension et bradycardie.

Précautions/contre-indications

Prudence en cas d'intervalle QT prolongé et de trouble de conduction cardiaque.

This page intentionally left blank

Foie, voies biliaires et maladie du pancréas

CHAPITRE 4

Dans la plupart des pays occidentaux, l'alcool et l'hépatite C sont les principales causes de maladie du foie. Ailleurs, l'infection par le virus de l'hépatite B est une cause commune, mais l'incidence est décroissante avec la vaccination.

Le foie est le site principal du métabolisme de certains médicaments et de l'alcool et d'autres fonctions importantes.

- *Contrôle de la synthèse et du métabolisme des protéines.* Toutes les protéines circulantes, sauf les γ-globulines produites par les lymphocytes, sont synthétisées dans le foie. Il s'agit notamment de l'albumine (qui maintient la pression oncotique intravasculaire et transporte, dans le plasma, des substances insolubles dans l'eau comme la bilirubine et certains médicaments), des protéines porteuses et de transport comme la transferrine, et de tous les facteurs impliqués dans la coagulation et dans le système du complément. Le foie élimine les déchets azotés par la dégradation des acides aminés, la conversion de l'urée et l'excrétion rénale.
- *Maintien de la glycémie.* Le foie assure cette fonction en libérant du glucose dans le sang lorsque l'organisme est à jeun, soit par dégradation du glycogène stocké, soit en synthétisant du glucose à partir des acides aminés (à partir des muscles) ou du glycérol (à partir de tissu adipeux).
- *Métabolisme des lipides.* Le foie produit la plupart du cholestérol de l'organisme ; le reste provient des aliments. Le cholestérol est utilisé pour la synthèse des sels biliaires et est également nécessaire à la production de certaines hormones, notamment les estrogènes, la testostérone et les hormones surrénaliennes. Le foie synthétise également les lipoprotéines et des triglycérides (la plupart sont d'origine alimentaire).
- *Métabolisme et excrétion de la bilirubine et des acides biliaires.* Les acides biliaires sont formés à partir du cholestérol et sont excrétés dans la bile ; ils passent dans le duodénum via le canal cholédoque, où ils solubilisent les lipides en vue de leur digestion et absorption. La bilirubine provient de la dégradation des globules rouges vieillis et est finalement excrétée dans les urines et les fèces.

Biochimie hépatique et tests de la fonction hépatique

Un échantillon de sang envoyé en routine au laboratoire pour une biochimie hépatique sera traité par un analyseur automatisé à multiples canaux, qui fournira les taux sériques de bilirubine, de transaminases, de phosphatase alcaline, de γ-glutamyl transpeptidase (γ-GT) et des protéines totales. Ces tests sont souvent appelés « tests de fonction hépatique » (TFH), mais cette dénomination est trompeuse, car elle ne reflète pas fidèlement la façon dont le foie fonctionne. Les termes qui conviennent sont « tests sanguins hépatiques » ou « biochimie hépatique ». La fonction synthétique du foie est évaluée par mesure du temps de prothrombine (les facteurs de coagulation sont synthétisés dans le foie) et de la concentration de l'albumine sérique ; une altération de la fonction se

L'essentiel pour la médecine générale
© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

traduit par une augmentation ou une diminution de la synthèse de ces protéines. Une hypoalbuminémie est également constatée dans les états hypercataboliques (par exemple en cas de maladie inflammatoire chronique ou de septicémie) et lorsque les pertes protéiques, par les reins (syndrome néphrotique) ou l'intestin (entéropathie avec perte de protéines), sont excessives. En cas d'obstruction biliaire, le temps de prothrombine peut également être prolongé à la suite de carence en vitamine K (un faible apport de sels biliaires dans l'intestin réduit l'absorption de vitamine K), mais contrairement à ce qui se passe dans une maladie hépatique, la coagulation est corrigée par la vitamine K, 10 mg par voie intraveineuse durant 2 à 3 jours.

- La *bilirubine* (normes < 17 mmol/l, 1,00 mg/dl) est le produit de dégradation de l'hémoglobine (voir plus loin). Une élévation isolée de la bilirubine sérique avec une biochimie hépatique par ailleurs normale est susceptible d'être due à un défaut héréditaire du métabolisme de la bilirubine (généralement, la maladie de Gilbert), à une hémolyse ou une érythropoïèse inefficace (mort prématurée des globules rouges dans la moelle osseuse). Une hyperbilirubinémie causée par une maladie hépatobiliaire est presque toujours accompagnée d'anomalies de la biochimie du foie ; elle atteint des niveaux particulièrement élevés le plus souvent en cas d'obstruction des voies biliaires. Des dosages répétés sont utiles au cours du suivi de certaines maladies, par exemple une cirrhose biliaire primitive, ou de la réponse au traitement, par exemple après le placement d'une endoprothèse en cas de cancer de la tête du pancréas.
- *Aminotransférases ou transaminases*. Ces enzymes sont présentes dans les hépatocytes et passent dans le sang lorsque les cellules hépatiques sont endommagées. Des taux très élevés peuvent être atteints en cas d'hépatite aiguë (20 à 50 fois la normale). L'aspartate aminotransférase (AST, normes de 10 à 40 U/l) est aussi présente dans le cœur et les muscles squelettiques, et une augmentation de la concentration plasmatique est également observée après un infarctus du myocarde et des lésions musculaires. L'alanine aminotransférase (ALT, normes de 50 à 40 U/l) est plus spécifique du foie que l'AST.
- La *phosphatase alcaline* (normes de 25 à 115 U/l) est située dans les membranes canaliculaires et sinusoïdales du foie. Sa concentration plasmatique augmente en cas de cholestase (l'écoulement de la bile est diminué ou complètement arrêté) quelle qu'en soit la cause, intra- ou extrahépatique. La phosphatase alcaline circulante provient également du placenta et des os, et le taux sérique s'élève pendant la grossesse, la maladie de Paget, l'ostéomalacie, la croissance des enfants et en cas de métastases osseuses. Les dosages des isoenzymes des phosphatases alcalines sériques ou de la γ-GT (voir ci-dessous) permettront de déterminer si la phosphatase alcaline sérique provient principalement des os ou du foie.
- La *γ-GT* (normes : hommes < 50 U/l, femmes < 32 U/l) est une enzyme hépatique des microsomes qui peut être induite par l'alcool et les médicaments inducteurs de l'enzyme, par exemple la phénytoïne. Une concentration sérique élevée est un test utile pour la détection d'un abus d'alcool. En cas de cholestase, la γ-GT augmente en parallèle avec la phosphatase alcaline sérique, car elle a une voie d'excrétion similaire.

Interprétation de la biochimie hépatique anormale

Une élévation prédominante des transaminases sériques indique une lésion hépatocellulaire. Une augmentation de la bilirubine sérique et de la phosphatase alcaline en excès des transaminases indique un trouble cholestatique comme la cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante primitive ou une obstruction extrahépatique du conduit biliaire. Une augmentation isolée de la bilirubine est probablement due à la maladie de Gilbert. L'attitude à prendre devant un taux élevé de bilirubine est discutée plus loin au paragraphe « Jaunisse ». Une anamnèse poussée (consommation d'alcool, exposition à des médicaments hépatotoxiques, facteurs de risque de maladie hépatique chronique), l'examen physique (en particulier les caractéristiques d'une maladie chronique du foie), des tests de laboratoire simples (pour rechercher des hépatites virales, des maladies métaboliques et auto-immunes du foie, tableau 4.1) et une échographie hépatique

Tableau 4.1. Causes des maladies chroniques du foie et de cirrhose

Cause	Marqueurs non invasifs de l'étiologie
Fréquente	
Alcool	Antécédents d'alcoolisme, ↑ γ-GT sérique, ↑ VGM
Hépatite B ± D	Ag HBs ± Ag HBe/ADN dans le sérum
Hépatite C	Anticorps anti-VHC et ARN du VHC dans le sérum
Autres	
Cirrhose biliaire primitive	Anticorps sériques antimitochondries, ↑ IgM sériques
Cirrhose biliaire secondaire	L'imagerie montre des conduits extrahépatiques dilatés
Hépatite auto-immune	Autoanticorps sériques, ↑ IgG sériques
Hémochromatose	Antécédents familiaux, ↑ ferritine sérique, ↑ saturation de la transferrine, gène *HFE*
Syndrome de Budd-Chiari	Présence de facteurs de risque connus, hypertrophie du lobe caudé, flux anormal dans les veines hépatiques majeures à l'échographie
Maladie de Wilson	< 40 ans, ↓ céruloplasmine sérique, ↓ cuivre sérique total, ↑ excrétion du cuivre (urine de 24 h), anneaux de Kayser-Fleischer
Médicaments	Antécédents de prise de médicament, par exemple méthotrexate
Déficit en α1-antitrypsine (AAT)	Âge jeune, emphysème associé, ↓ AAT sérique
Mucoviscidose	Manifestations extrahépatiques de la mucoviscidose
SHNA	Caractéristiques du syndrome métabolique, foie hyperéchogène à l'échographie
Cholangite sclérosante primitive et secondaire	La plupart des patients ont également une MII et des p-ANCA sériques, des sténoses et dilatations des voies biliaires sur la cholangiographie (CPRM ou CPRE)
Maladies métaboliques de stockage	Manifestations extrahépatiques
Idiopathique (cryptogénique)	Absence de toute cause identifiable, y compris à la biopsie hépatique

CPRE : cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique ; CPRM : cholangiopancréatographie par résonance magnétique ; γ-GT : γ-glutamyl transpeptidase ; MII : maladie inflammatoire intestinale ; *p-ANCA : peripheral antineutrophilic cytoplasmic antibody* (ou ACPN pour anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles) ; SHNA : stéatose hépatique non alcoolique ; VGM : volume globulaire moyen.

sont les premières étapes habituelles chez les patients dont les transaminases sériques restent élevées. Une biopsie du foie (voir ci-après) peut ensuite s'avérer nécessaire.

Autres examens en cas de maladie hépatique ou biliaire

L'échographie abdominale et la tomodensitométrie (TDM) sont largement utilisées dans les investigations des maladies hépatiques et des voies biliaires. L'échographie est généralement effectuée en premier et s'avère un test plus utile pour les lésions de la vésicule biliaire et des voies biliaires. L'échographie endoscopique (voir chap. 3) sert à la détection des tumeurs pancréatiques, à l'évaluation de l'état des voies biliaires, à la confirmation d'un cancer (cytoponction tumorale guidée par échographie) et au placement d'un tube devant drainer les collections liquidiennes pancréatiques.

- L'*imagerie par résonance magnétique* (IRM) est l'examen le plus sensible de la maladie hépatique focale. Elle est également utile chez les patients allergiques aux produits de

contraste à base d'iode et chez qui une TDM avec produit de contraste est exclue. Une technique spécifique (cholangiopancréatographie par résonance magnétique [CPRM]) produit des images de haute qualité des canaux pancréatiques et biliaires qui sont semblables en apparence à celles obtenues par cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) (voir ci-dessous). Cette technique non invasive remplace la CPRE diagnostique, mais non la thérapeutique.

- Une *cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique* (CPRE) implique le passage d'un endoscope dans la deuxième partie du duodénum; elle est réalisée sous sédation intraveineuse. Les canaux pancréatiques et biliaires sont visualisés après l'injection d'un produit de contraste radiographique par l'ampoule de Vater. Une lithiase peut être retirée d'un conduit et une endoprothèse peut être placée pour soulager l'obstruction causée par des rétrécissements. Les complications de la CPRE sont une hémorragie (après l'incision du sphincter afin de faciliter la canulation du cholédoque ou le retrait d'une lithiase), une pancréatite aiguë, une perforation ou une cholangite.
- La *cholangiopancréatographie transhépatique percutanée* (CTP) implique l'injection d'un produit de contraste dans le système biliaire par voie percutanée au moyen d'une aiguille insérée dans un canal intrahépatique. Elle est réalisée chez des patients avec dilatation biliaire et chez lesquels la CPRE a échoué ou est impossible. Si le canal biliaire est obstrué, une endoprothèse de contournement peut être insérée, qui assure à long terme un drainage externe ou interne.
- La *biopsie du foie* en vue d'un examen histologique est habituellement réalisée par voie percutanée sous anesthésie locale. Les contre-indications sont : une attitude peu coopérative du patient, un temps de prothrombine prolongé (plus de 3 à 5 s), un nombre de plaquettes $< 50 \times 10^9$/l, une cholestase extrahépatique ou une suspicion d'hémangiome. Une biopsie guidée par échographie ou TDM est également effectuée lorsque des lésions spécifiques doivent être examinées. Les complications sont : une péritonite biliaire et un saignement dans le péritoine ou dans le conduit biliaire (hémobilie).
- L'*évaluation de la fibrose et de la cirrhose du foie* repose généralement sur l'examen histopathologique d'une biopsie hépatique. Les inconvénients de la biopsie sont l'erreur d'échantillonnage et son caractère invasif. L'imagerie (échographie, TDM et IRM) permettra de détecter une maladie hépatique avancée comme la présence de nodules et une hypertension portale, mais elle ne permet pas l'évaluation des premiers stades de fibrose. Des techniques non invasives développées récemment sont l'élastographie par IRM ou échographie, qui mesure la rigidité du tissu hépatique comme indicateur de fibrose, et des tests sériques qui dosent divers biomarqueurs (Fibrotest/Fibrosure), révélateurs de la gravité de la fibrose. Ils peuvent exclure une fibrose de manière très précise. Ces méthodes sont encore en cours d'évaluation, mais elles peuvent déjà limiter la biopsie hépatique, parmi les patients atteints d'une maladie hépatique chronique de cause connue, à ceux chez qui des tests non invasifs n'ont pas montré de manière fiable le stade de la fibrose/cirrhose.

Symptômes et signes d'une maladie du foie

Une affection hépatique aiguë, par exemple une hépatite virale, peut être asymptomatique ou se manifester par des symptômes généralisés de léthargie, d'anorexie et de malaise dans les premiers stades, un ictère se développant plus tard (voir ci-dessous).

Une maladie chronique du foie peut aussi être asymptomatique et être révélée de manière fortuite par une biochimie hépatique anormale. Certains patients atteints d'une maladie chronique du foie peuvent se présenter à un stade tardif avec des complications de cirrhose, provoquant :

- une ascite, avec gonflement et inconfort abdominaux;
- une hématémèse et du méléna en raison de saignements de varices œsophagiennes;
- de la confusion et de la somnolence dues à l'encéphalopathie hépatique.

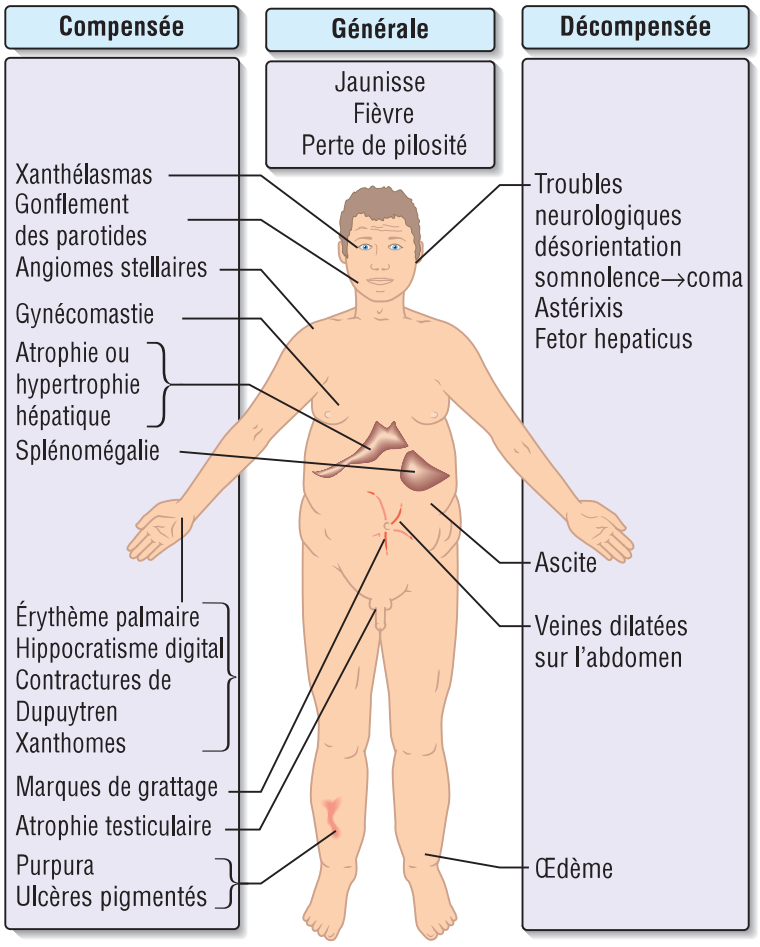
Les patients arrivés à ce stade sont souvent extrêmement affectés et l'anamnèse peut s'avérer difficile. Cependant, un examen physique révèle en général des signes de maladie chronique du foie (fig. 4.1) et oriente le diagnostic vers la maladie hépatique responsable du tableau clinique.

Le prurit (démangeaisons) survient dans un ictère cholestatique quelle qu'en soit l'origine, mais il est particulièrement fréquent dans la cirrhose biliaire primitive, où il peut être le seul symptôme (sans ictère) au premier examen. Le prurit peut survenir en association avec d'autres maladies systémiques (par exemple l'hyperthyroïdie, la polyglobulie, l'insuffisance rénale, une maladie maligne) et des maladies cutanées (gale, eczéma), mais dans ces cas des symptômes ou des signes supplémentaires suggèrent habituellement le diagnostic.

Jaunisse

La jaunisse (ictère) est une coloration jaune de la sclérotique et de la peau à la suite d'une bilirubinémie élevée. Elle est habituellement visible cliniquement lorsque la bilirubine dépasse 50 mmol/l (3 mg/dl).

La bilirubine est dérivée principalement de la dégradation de l'hémoglobine dans la rate, et est transportée dans le sang par l'albumine. La bilirubine est conjuguée dans le foie par la glucuronyl transférase en glucuronide de bilirubine, qui est excrété dans la bile et transféré dans l'intestin grêle par les voies biliaires. Dans l'iléon terminal, la bilirubine conjuguée est transformée en urobilinogène et excrétée dans les selles (comme



Angiomes stellaires : télangiectasies qui se composent d'une artériole centrale avec de petits vaisseaux rayonnant ; on les trouve dans les régions drainées par la veine cave supérieure. Érythème palmaire : rougeur des éminences thénar et hypothénar des paumes des mains, qui est un changement non spécifique indicatif d'une circulation hyperdynamique. Fetor hepaticus : haleine ayant une odeur de moisi, douceâtre et fétide, caractéristique d'une grave maladie hépatique.

Figure 4.1. Signes physiques d'une maladie chronique du foie.

stercobilinogène, responsable de la pigmentation des matières fécales) ou réabsorbée et excrétée par les reins (fig. 4.2).

Pour des raisons cliniques et diagnostiques, trois grandes catégories d'ictère peuvent être envisagées :

- l'ictère hémolytique ;
- l'hyperbilirubinémie congénitale – altération de la conjugaison de la bilirubine ou de son métabolisme hépatique. La biochimie hépatique autre que l'augmentation de la bilirubine est normale ;
- l'ictère cholestatique – insuffisance de la sécrétion de la bile par le foie ou obstruction des voies biliaires. La biochimie hépatique est anormale.

Ictère hémolytique

Une dégradation accrue des globules rouges conduit à une production accrue de bilirubine, qui se traduit généralement par une jaunisse bénigne (68 à 102 mmol/l ou 4 à 6 mg/dl), car le foie peut généralement faire face à l'excès de bilirubine provenant de l'hémolyse. La bilirubine n'est pas soluble dans l'eau et par conséquent ne passe pas dans l'urine, contrairement à l'hyperbilirubinémie conjuguée d'un ictère cholestatique. L'urobilinogène urinaire est augmenté. Les causes sont celles d'une anémie hémolytique (voir chap. 5), les caractéristiques cliniques dépendant de la cause. Les examens révèlent les conséquences de l'hémolyse (voir chap. 5), ainsi que l'augmentation de la bilirubine sérique non conjuguée et une biochimie du foie par ailleurs normale.

Hyperbilirubinémie congénitale

L'hyperbilirubinémie congénitale la plus fréquente est le syndrome de Gilbert, qui affecte 2 à 7 % de la population. Elle est asymptomatique et est généralement découverte de manière fortuite sur la base d'une bilirubine sérique augmentée (17 à 102 mmol/l, 1 à 6 mg/dl). Des mutations dans le gène codant l'UDP-glucuronyl transférase réduisent l'activité enzymatique et la conjugaison de la bilirubine avec l'acide glucuronique. Le diagnostic repose sur l'hyperbilirubinémie non conjuguée qui accompagne une biochimie hépatique par ailleurs normale, un hémogramme normal et notamment l'absence de réticulocytes (ce qui exclut une hémolyse) ainsi que sur une absence

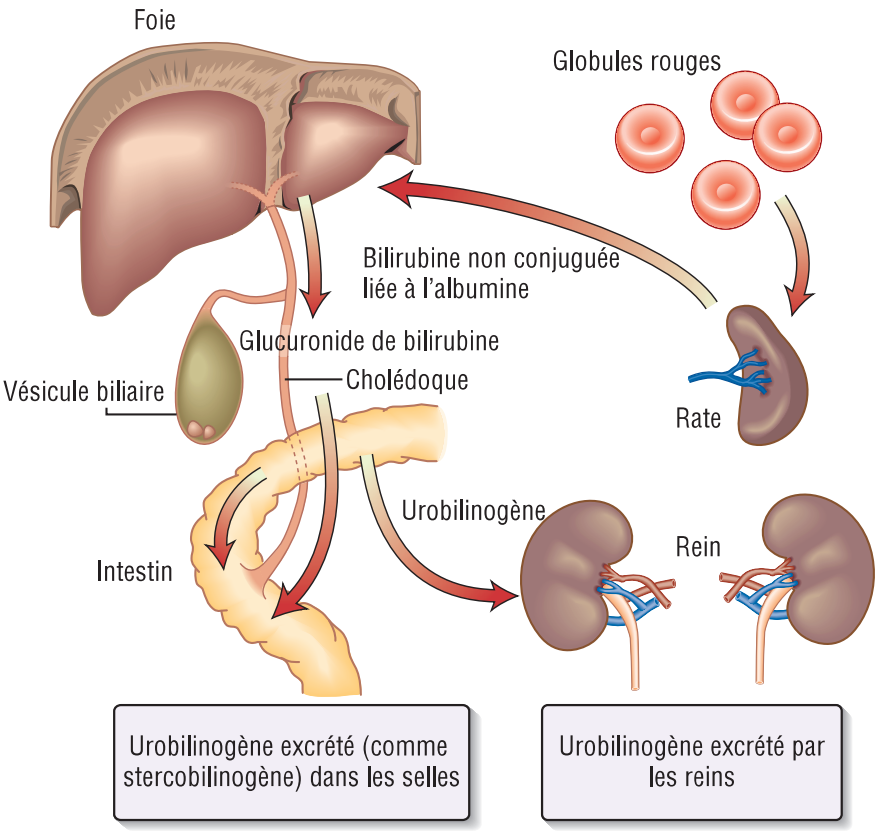


Figure 4.2. Voies métaboliques de la bilirubine.

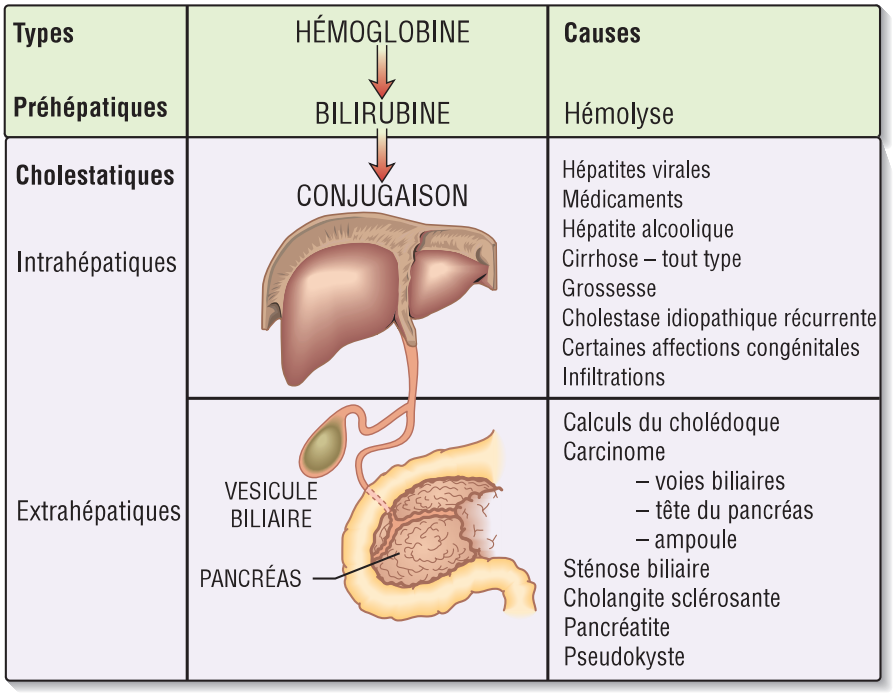


Figure 4.3. Causes d'ictère.

de signes de maladie hépatique. Le patient doit être rassuré, aucun examen supplémentaire ou traitement n'étant nécessaire.

D'autres anomalies congénitales du métabolisme de la bilirubine (Crigler-Najjar, Dubin-Johnson et les syndromes de Rotor, cholestase intrahépatique bénigne récurrente) sont rares.

Ictère cholestatique

On distingue (fig. 4.3) :

- la cholestase intrahépatique, causée par un gonflement hépatocellulaire dans une maladie du parenchyme ou par des anomalies de l'excrétion biliaire au niveau cellulaire ;
- la cholestase extrahépatique résultant de l'obstruction du flux biliaire à n'importe quel point en aval des canalicules biliaires.

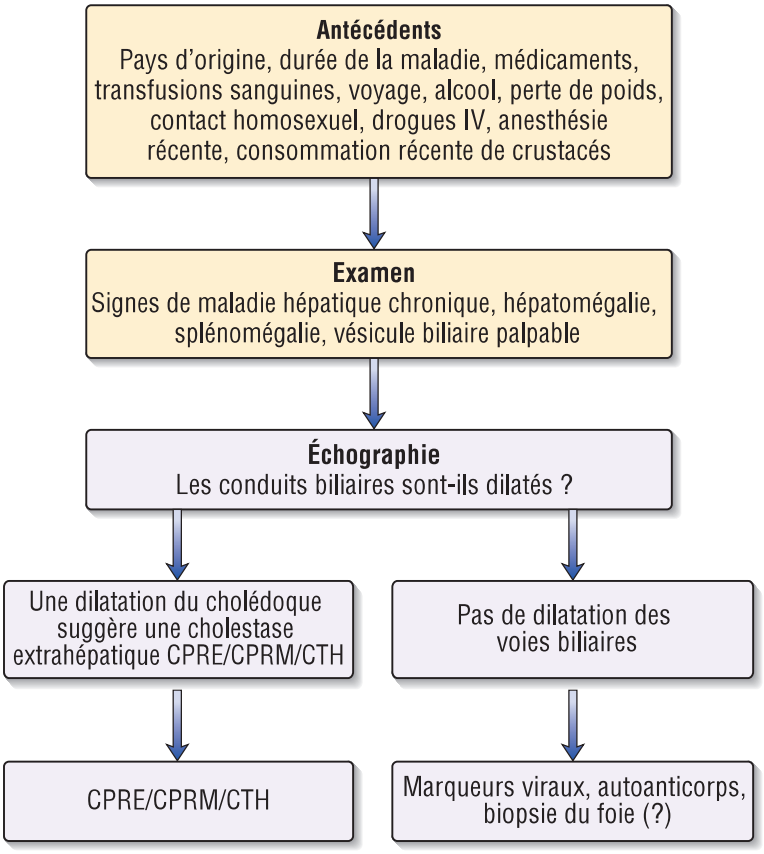
Dans les deux types, la jaunisse s'accompagne de selles pâles et d'urines foncées, la bilirubine étant conjuguée.

Toutefois, les ictères cholestatiques intrahépatiques et extrahépatiques doivent être différenciés car leur traitement est très différent.

Examens

La figure 4.4 décrit la démarche diagnostique en cas d'ictère cholestatique.

- La biochimie hépatique sérique confirmera la jaunisse. L'AST a tendance à être élevée au début de l'hépatite, avec une petite hausse de la phosphatase alcaline. Inversement, dans l'obstruction extrahépatique, la phosphatase alcaline est élevée, alors que l'AST n'est que légèrement augmentée.
- En cas de cholestase extrahépatique, l'échographie montre une dilatation des voies biliaires et peut montrer où se situe l'obstruction et identifier la cause, par exemple une lithiase ou une tumeur.
- Les marqueurs viraux de l'hépatite A ou de l'hépatite B sont présents dans le sérum en cas d'hépatite virale aiguë. Des anticorps contre le virus de l'hépatite C (VHC) apparaissent tardivement au cours de l'infection aiguë, mais l'ARN du VHC est habituellement détectable après 1 à 2 semaines.
- Autres tests – le temps de prothrombine peut être prolongé en raison d'une malabsorption de vitamine K et être corrigé par l'administration de vitamine K (voir chap. 5). Des autoanticorps sont présents dans le sérum en cas de maladie auto-immune du foie (voir plus loin).



CPRE : cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique
CPRM : cholangiopancréatographie par résonance magnétique
CTH : cholangiographie transhépatique percutanée

Figure 4.4. Démarche diagnostique devant un ictère cholestatique.
L'ordre des examens est influencé par l'âge du patient et donc par la cause probable de l'ictère. Un jeune est plus susceptible d'avoir une maladie du foie intrinsèque, par exemple une hépatite virale, et il peut être plus approprié de choisir des tests permettant d'exclure ces affections avant de procéder à une échographie. Voir le texte pour les caractéristiques cliniques.

Hépatite

Les caractéristiques pathologiques de l'hépatite sont la nécrose des cellules hépatiques et l'infiltration de cellules inflammatoires. Sur la base de critères cliniques et pathologiques, on distingue les formes aiguës et chroniques.

Une *hépatite aiguë* est le plus souvent causée par un des virus d'hépatite (fig. 4.5). L'hépatite aiguë guérit généralement spontanément avec récupération d'une structure et d'une fonction normales. Parfois, une nécrose massive des cellules hépatiques survient (voir plus loin). Cliniquement, le patient peut devenir ictérique, et le foie hypertrophié et sensible ; l'atteinte hépatocellulaire se manifeste par une augmentation des aminotransférases sériques. La gravité de la maladie peut être évaluée par le temps de prothrombine et la bilirubinémie. L'hépatite alcoolique se distingue des autres causes d'hépatite aiguë par des anomalies de laboratoire caractéristiques (voir plus loin « Hépatite alcoolique »).

Une *hépatite chronique* est définie comme une maladie inflammatoire du foie durant depuis plus de 6 mois (tableau 4.2). Une hépatite virale chronique est la principale cause de maladie hépatique chronique, de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire (CHC) dans le monde entier.

Hépatite virale[MDO]

Les caractéristiques différentes des formes courantes d'hépatite virale sont résumées dans le tableau 4.3. Tous les cas doivent être notifiés ([MDO]) à l'autorité de santé publique appropriée. Cela permet de tracer les contacts et fournit des données sur l'incidence de la maladie.

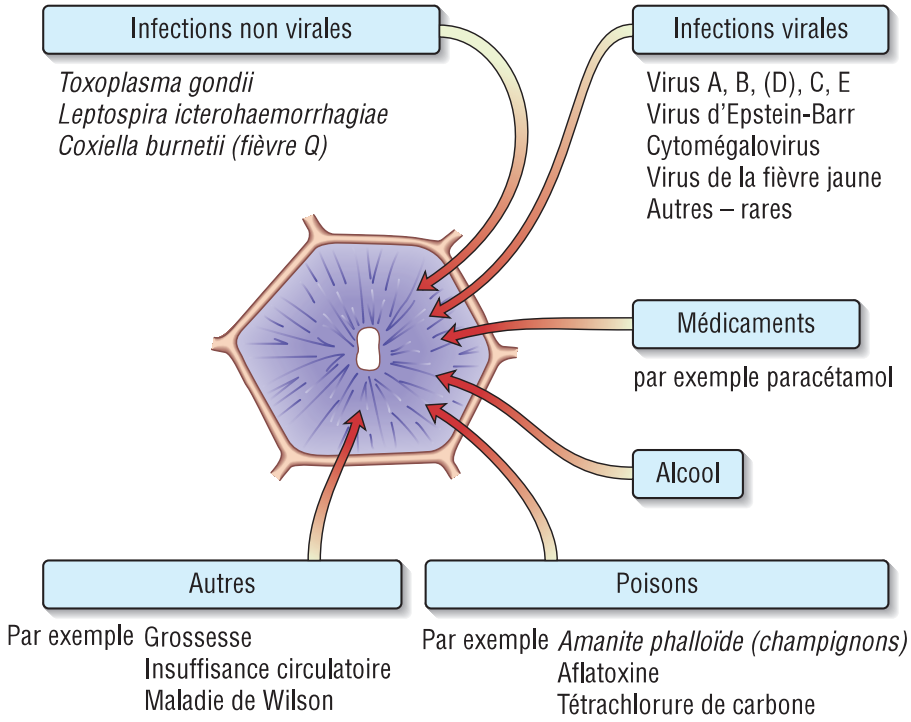


Figure 4.5. Quelques causes de lésions parenchymateuses aiguës.

Tableau 4.2. Causes d'hépatite chronique

Virale
Hépatite B ± D
Hépatite C
Auto-immune
Médicaments
Méthyldopa
Nitrofurantoïne
Isoniazide
Kétoconazole
Héréditaire
Maladie de Wilson
Autres
Maladie inflammatoire intestinale
Alcool

Hépatite A[MDO]

Épidémiologie

L'hépatite A (VHA) est le type le plus commun d'hépatite virale aiguë. Elle survient dans le monde entier et affecte particulièrement les enfants et les jeunes adultes. La transmission est féco-orale et résulte de l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés (par exemple crustacés, coquillages). Le virus est excrété dans les selles des personnes infectées pendant environ 2 semaines avant le début de la maladie et jusqu'à 7 jours après. Il est le plus infectieux juste avant l'apparition de la jaunisse.

Caractéristiques cliniques

Après une période moyenne d'incubation de 28 jours, la virémie entraîne des symptômes prodromiques non spécifiques : nausées, anorexie et dégoût pour les cigarettes. Après 1 ou 2 semaines, certains patients deviennent ictériques, leur urine est de plus en plus foncée et les selles de plus en plus décolorées, alors que les prodromes s'améliorent. L'hépatomégalie est modérée et la rate est palpable dans 10 % des cas. Parfois, des adénopathies et une éruption cutanée complètent le tableau clinique. La maladie guérit spontanément, habituellement en 3 à 6 semaines. Rarement, l'hépatite devient fulminante (voir plus loin), aboutissant au coma et à la mort.

Examens

- La biochimie hépatique montre une augmentation de l'ALT et de la bilirubinémie lorsque l'ictère se développe.
- On peut constater une leucopénie avec lymphocytose relative et une vitesse de sédimentation

Tableau 4.3. Caractéristiques principales des hépatites virales

Virus	A ARN	B ADN	D ARN	C ARN	E ARN
Transmission (sources principales)	Fécale-orale Salive	*Sang/dérivés sanguins Sexuelle Verticale Salive	*Sang/dérivés sanguins Salive	*Sang/dérivés sanguins	Féco-orale
Incubation	2–6 semaines	1–5 mois	1–3 mois	2–6 mois	3–8 semaines
Maladie hépatique chronique	Non	Oui	Oui	Oui	Non
Cancer du foie	Non	Oui	Rare	Oui	Non
Mortalité (aiguë)	< 0,5 %	< 1 %		< 1 %	1–2 % (femmes enceintes, 10–20 %)

* Transfusions de sang ou de dérivés, mais aussi risque de transmission par des aiguilles contaminées utilisées par les toxicomanes, les tatoueurs ou les acupuncteurs.

(VS) accélérée. Le temps de prothrombine est allongé dans les cas graves.

- L'infection aiguë par le VHA est diagnostiquée sur la base des IgM sériques anti-VHA ; les anticorps IgG anti-VHA indiquent une infection passée.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel comprend les autres causes d'ictère et, en particulier, les autres types d'hépatite virale ou médicamenteuse.

Soins

Il n'existe aucun traitement spécifique. L'admission à l'hôpital n'est généralement pas nécessaire et l'évitement de l'alcool n'est conseillé que durant la maladie.

Prophylaxie

- *Immunisation active.* La vaccination par une souche inactivée du virus est indiquée pour les voyageurs dans les zones de forte prévalence (Afrique, Asie, Amérique du Sud, Europe de l'Est, Moyen-Orient), les patients atteints de maladie chronique du foie (chez lesquels la maladie est plus grave), les hémophiles traités avec des facteurs de coagulation dérivés du plasma et les personnes exposées par leur profession (personnel et résidents de foyers qui ont de graves difficultés d'apprentissage, travailleurs à risque d'exposition à des eaux usées non traitées).

Le contrôle de l'hépatite dépend aussi d'une bonne hygiène. Les voyageurs dans les zones à haut risque doivent boire uniquement de l'eau bouillie ou embouteillée et renoncer aux aliments à risque.

- Pour prévenir l'infection, l'*immunisation passive* par des immunoglobulines est justifiée pour les personnes qui ont été en contact étroit avec des cas confirmés d'hépatite A.

Hépatite B[MDO]

Épidémiologie

L'hépatite B (VHB), présente dans le monde entier, est particulièrement répandue dans certaines régions d'Afrique, au Moyen-Orient et en Extrême-Orient. Dans le monde entier, c'est la transmission verticale de la mère à l'enfant pendant l'accouchement qui est la voie la plus commune. Le VHB se transmet également par les produits sanguins et le sang, par les rapports sexuels, en particulier chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, et par transmission horizontale entre enfants à la suite d'abrasions mineures ou de contact étroit.

Structure virale

Le virus entier est la particule de Dane, qui se compose d'une nucléocapside entourée d'une enveloppe extérieure composée d'une protéine correspondant à l'antigène de surface (Ag HBs). La nucléocapside contient un ADN double brin circulaire incomplet ainsi qu'une ADN polymérase/transcriptase inverse, et est entourée par les protéines nucléocapsidiques (Ag HBc et Ag HBe). Ces deux protéines partagent en grande partie les mêmes séquences, mais l'Ag HBe est sécrétée, car elle est traitée différemment de l'Ag HBc et non assemblée dans la descendance virale. L'Ag HBs est également sécrété dans le sérum et constitue un marqueur de l'infection au VHB.

Les mutations peuvent se produire dans toutes les régions du génome du VHB. Elles peuvent émerger chez les patients atteints d'infection chronique au VHB (mutants d'échappement) ou peuvent être acquises par infection. Les mutations du VHB peuvent potentiellement moduler la gravité de la maladie hépatique en altérant le niveau de réplication du VHB ou l'expression d'épitopes immunogènes (les parties que les lymphocytes T reconnaissent). Les mutations touchant l'Ag HBs peuvent modifier les site de liaison aux anticorps; les tests habituels pour l'Ag HBs peuvent ainsi en être affectés. D'autres mutants ne produisent plus l'Ag HBe (un marqueur sérique de réplication virale active), mais le virus peut continuer à se répliquer, comme l'indiquent la présence d'ADN du VHB dans le sérum et les enzymes hépatiques élevés. Il faut donc toujours rechercher l'ADN du VHB chez un patient porteur d'Ag HBs afin de déterminer le degré de réplication virale.

Infection aiguë par le VHB

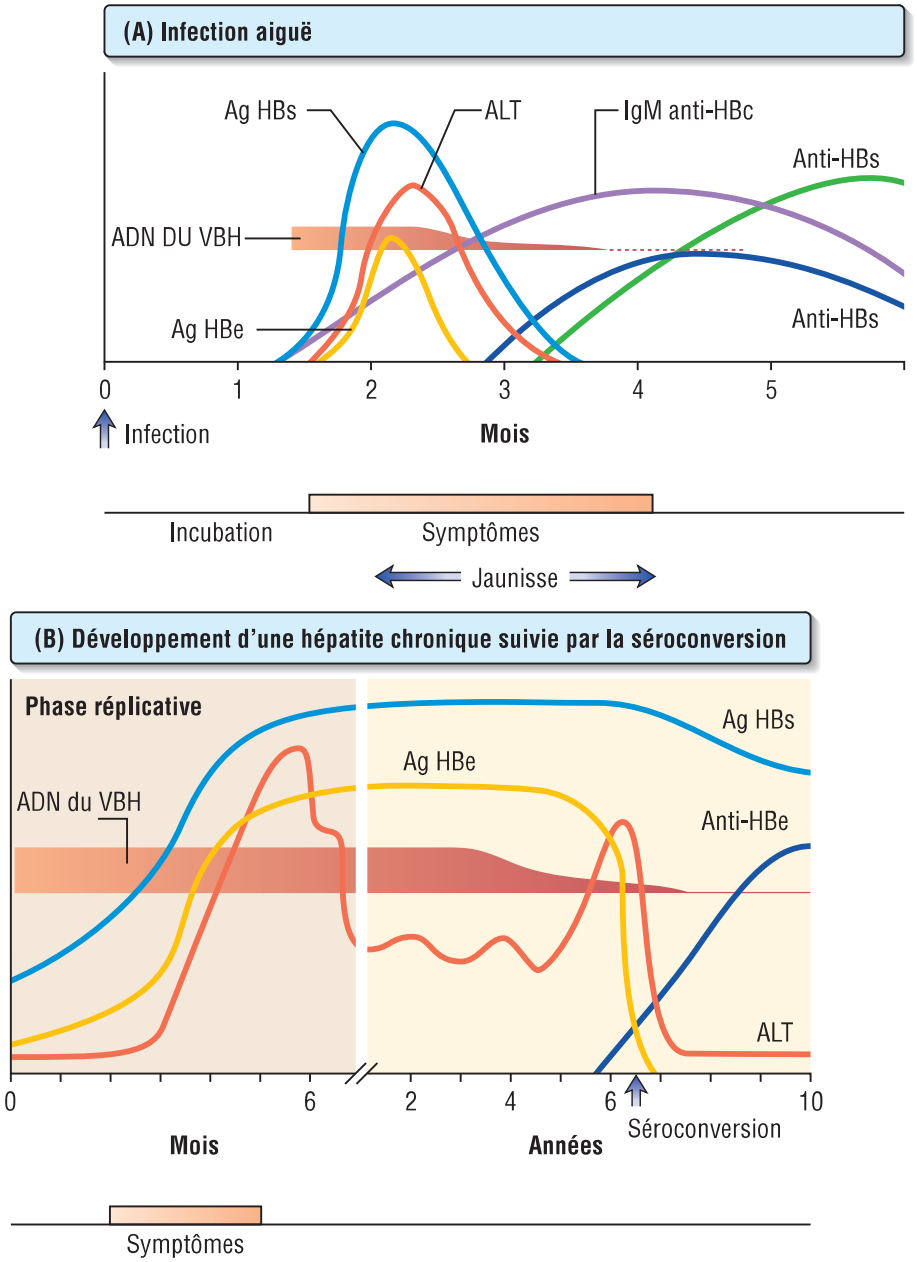
Le VHB pénètre dans l'hépatocyte, et les protéines étrangères du VHB exprimées par les hépatocytes suscitent chez les adultes immunocompétents une forte réaction de l'immunité cellulaire. Celle-ci conduit à l'élimination de l'infection chez 99 % des adultes infectés; en conséquence, l'Ag HBs disparaît du sérum, des anticorps contre l'antigène de surface (anti-HBs) apparaissent, et le patient est devenu immunisé contre une infection ultérieure (fig. 4.6A et tableau 4.4). L'infection aiguë peut être asymptomatique ou entraîner des symptômes et des signes similaires à ceux observés dans l'hépatite A. Elle est parfois associée à une éruption cutanée ou à une polyarthrite touchant les petites articulations. Une insuffisance hépatique fulminante survient chez 1 % des patients (voir plus loin). Les examens sont généralement les mêmes que pour l'hépatite A. Contre l'infection *aiguë* par le VHB, on ne dispose d'aucune thérapie spécifique; le traitement est essentiellement de soutien.

Hépatite B chronique

La persistance de l'Ag HBs dans le sérum pendant plus de 6 mois après l'infection aiguë définit une infection chronique. La progression de l'infection chronique aiguë dépend de plusieurs facteurs, dont la virulence du virus et l'immunocompétence du patient ainsi que son âge. Lorsque l'infection au VHB est acquise à la naissance (transmission verticale) ou durant la petite enfance, la tolérance immunologique est élevée et les réactions immunitaires cellulaires aux protéines VHB dans la membrane des hépatocytes ne se produisent pas, d'où la persistance fréquente

Tableau 4.4. Marqueurs sérologiques de l'hépatite B

	Ag HBs	Anti-HBc	Anti-HBs	IgM anti-HBc
Sensible à l'infection	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
Immunisé contre l'infection naturelle	Négatif	Positif	Positif	Négatif
Immunisé par la vaccination contre l'hépatite B	Négatif	Négatif	Positif	Négatif
Infection aiguë	Positif	Positif	Négatif	Positif
Infection chronique	Positif	Positif	Négatif	Négatif



(A) Infection aiguë

Antigènes

L'**Ag HBs** apparaît dans le sang environ 6 semaines à 3 mois après une infection aiguë, puis disparaît.

L'**Ag HBe** apparaît tôt et, habituellement, diminue rapidement.

Anticorps

Les **anti-HBs** apparaissent tardivement et indiquent que le patient est immunisé.

Les **anti-HBc** sont les premiers anticorps à apparaître et des titres élevés d'IgM anti-HBc suggèrent une réplication virale aiguë et continue. Ils persistent pendant de nombreux mois. Les IgM anti-HBc peuvent être les seuls indicateurs sérologiques d'une infection récente au VBH lorsque l'Ag HBs a disparu et que les anticorps anti-HBs ne sont pas détectables dans le sérum.

Les **anti-HBe** apparaissent après les anti-HBc et leur présence signifie que l'infectiosité est moindre.

(B) Développement d'une hépatite chronique suivie par la séroconversion.

L'**Ag HBs** persiste et indique une infection chronique (ou un état de porteur).

L'**Ag HBe** persiste, ce qui signifie que l'affection s'aggrave, que l'infectiosité augmente, comme le risque d'évolution vers une maladie chronique du foie. Lorsque les anti-HBe apparaissent (séroconversion), l'Ag disparaît et l'ALT augmente.

L'**ADN du VHB** suggère une réplication virale persistante. Pour les **mutants**, voir le. texte.

Figure 4.6. Évolution des événements et des changements sérologiques après une infection par le virus de l'hépatite B.

d'une infection chronique. Cette *phase de tolérance immunitaire* est caractérisée par une activité inflammatoire hépatique minime et des taux sériques d'ALT normaux ou quasi normaux, malgré la présence d'Ag HBe et un degré élevé de réplication du VHB, qui se traduit par l'abondance de son ADN dans le sérum. Cette phase peut persister pendant 2 à 3 ans avant que ne se développe une *phase de clairance immune*, de durée variable et s'accompagnant de taux élevés d'ADN viral comme dans la phase précédente. L'hépatite est devenue active, avec un taux sérique élevé d'ALT, et peut aboutir à une fibrose et à une cirrhose. Cette phase se termine avec la disparition de l'Ag HBe et l'apparition des anticorps anti-HBe (séroconversion HBe), avec une diminution marquée de l'ADN viral dans le sérum et une normalisation des taux sériques d'ALT (*état inactif de porteur d'Ag HBs*). Chez certains patients, pendant la phase de clairance immune, le virus mute (voir ci-dessus) et ne produit plus d'Ag HBe, mais il continue à se répliquer fortement, ce qui cause des lésions hépatiques progressives se manifestant par des fluctuations des taux sériques d'aminotransférases (*phase de réactivation*). Une infection survenant plus tard dans la vie peut être associée à une phase très courte de tolérance immunitaire. Mais la plupart des patients se débarrassent du virus (voir infection aiguë), et l'infection ne devient chronique que chez un petit pourcentage de patients (fig. 4.6B).

Le tableau 4.4 reprend les marqueurs sérologiques d'infection par le VHB aux différents stades.

Traitement de l'infection chronique : qui traiter

Pour les patients qui sont porteurs d'Ag HBs et chez qui les données cliniques et/ou épidémiologiques suggèrent une infection chronique, on peut envisager un traitement sans attendre le délai de 6 mois, qui définit la chronicité après une infection aiguë. En effet, les personnes porteuses d'Ag HBs courent un risque certain car il existe une relation étroite entre la réplication du VHB et l'évolution de la maladie hépatique chronique vers la cirrhose, le carcinome hépatocellulaire, ou les deux. La quantité d'ADN du VHB dans le sérum reflète directement le taux de réplication virale et doit être mesurée chez tous les patients atteints d'infection chronique. Le traitement est administré aux patients qui sont les plus susceptibles de développer une maladie hépatique progressive (c'est-à-dire des taux élevés de réplication du VHB) et à ceux qui sont les plus susceptibles de répondre au traitement. Aussi, des patients avec une infection chronique à VHB, c'est-à-dire qui sont porteurs de l'Ag HBs et qui ont les taux sériques d'ALT et d'ADN du VHB élevés (≥20000 UI par ml), doivent recevoir un traitement antiviral (voir ci-dessous). Un traitement antiviral n'est pas utilisé chez les porteurs d'un VHB inactif (ALT normale et ADN VHB ≤2000 UI/ml), qui courent un risque faible de maladie hépatique évolutive. Toutefois, chez ces patients, la sérologie de l'hépatite B et la biochimie hépatique devraient être contrôlées annuellement, puisque certains développeront une maladie évolutive et nécessiteront un traitement. Les patients qui se situent en dehors de ces catégories peuvent nécessiter un traitement si une biopsie hépatique révèle une inflammation importante ou une nécrose, ou si l'ALT sérique augmente au cours du suivi.

Agents antiviraux

L'objectif du traitement est la séroconversion de l'Ag HBe (lorsqu'il est présent) et la réduction de l'ADN du VHB à des niveaux indétectables. La normalisation de l'ALT et une amélioration histologique de l'inflammation et de la fibrose reflètent également une évolution favorable. L'interféron-alpha pégylé (IFN) ainsi que la lamivudine, l'adéfovir, l'entécavir et le ténofovir sont les médicaments les plus couramment utilisés. L'IFN, administré par injection sous-cutanée, inhibe la réplication virale et améliore la réponse immunitaire au virus. Les analogues nucléosidiques/nucléotidiques sont administrés par voie orale et agissent en s'incorporant dans l'ADN viral, provoquant la terminaison de la chaîne et l'inhibition de la réplication virale. Aux porteurs d'Ag HBe, l'IFN est injecté durant 1 an, alors que les agents antiviraux oraux sont donnés à plus long terme. Lorsque l'Ag HBe est absent, ce qui indique que le virus a muté, un traitement à long terme par des agents oraux est nécessaire.

Hépatite B et co-infection par le VIH

Les voies d'infection sont similaires pour le VHB et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

et les taux de co-infection atteignent 10 à 20 %. Tous les patients atteints d'infection chronique à VHB devraient subir un test de dépistage du VIH, et vice versa. Les tests doivent être répétés si le risque d'infection par le VIH est continu, en particulier avant qu'un traitement anti-VHB ne soit envisagé. Chez une personne exposée au VHB, une infection par le VIH augmente le risque d'infection chronique et d'évolution vers une maladie hépatique plus grave. Le traitement de la co-infection est complexe et ne peut être appliqué que dans un centre spécialisé.

Prophylaxie

La prévention consiste essentiellement à éviter les facteurs de risque élevé, comme le partage de seringues, la prostitution et les multiples partenaires masculins homosexuels. Il faut également conseiller les patients potentiellement infectieux. La vaccination au moyen d'un antigène recombinant est répandue dans les pays les plus développés. En général, elle n'est recommandée qu'aux personnes à risque accru, par exemple le personnel de santé, les hommes homosexuels et bisexuels et les prostituées, les consommateurs de drogues intraveineuses, les hémophiles et les patients en hémodialyse. L'immunité qui se développe après la vaccination dure plus de 10 ans. Une prophylaxie combinée, c'est-à-dire une vaccination associée à une immunisation passive par injection d'immunoglobulines spécifiques du VHB, est indiquée chez les patients non immunisés, après une exposition à haut risque, par exemple une piqûre d'aiguille contaminée par du sang d'un porteur du virus, les nouveau-nés de mères porteuses d'Ag HBs et les partenaires sexuels non immunisés de patients porteurs d'Ag HBs.

Hépatite D (delta ou agent δ)[MDO]

Le virus de l'hépatite D (VHD), qui est incomplet, a son ARN enfermé dans une coque d'Ag HBs. Il est incapable de se répliquer seul; il ne peut le faire qu'en présence du VHB. Il peut toucher tous les groupes à risque d'infection par le VHB, mais il est particulièrement fréquent chez les consommateurs de drogues par voie intraveineuse. L'infection peut survenir comme une co-infection avec le VHB ou comme une surinfection chez un patient déjà porteur d'Ag HBs, et occasionne dès lors une maladie impossible à distinguer de l'infection à VHB aiguë, ou comme une poussée (avec augmentation des transaminases) d'une infection chronique à VHB préalablement latente. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'ARN du VHD ou d'IgM anti-VHD dans le sérum.

Hépatite C[MDO]

Épidémiologie

L'hépatite C (VHC) est répandue dans le monde entier, mais est plus fréquente dans le sud de l'Europe, l'Afrique et l'Egypte. Dans les pays développés, le principal mode de contamination est l'usage de drogues intraveineuses et, dans les pays en développement, la transfusion de produits sanguins et l'exposition à des instruments mal stérilisés (tableau 4.3). On distingue six génotypes viraux, dont le type 1 est le plus commun en Europe et aux États-Unis.

Caractéristiques cliniques

L'infection aiguë est généralement bénigne, un ictère n'apparaissant que dans moins de 10 % des cas. La plupart des patients infectés par le VHC développeront une maladie du foie chronique, et le diagnostic ne sera posé que lorsqu'ils se présenteront, des années plus tard, avec une augmentation des taux sériques des transaminases découverte à l'occasion d'un examen sanguin de routine (par exemple lors d'un contrôle de santé), ou lorsque des symptômes et des signes de maladie hépatique chronique et de cirrhose se manifesteront (fig. 4.1). Les patients atteints de cirrhose secondaire à une hépatite C chronique courent un risque accru de carcinome hépatique. L'infection chronique peut se compliquer d'une arthrite, d'une porphyrie cutanée tardive et d'une glomérulonéphrite avec cryoglobulinémie.

Diagnostic

Le diagnostic est fondé sur la recherche des anticorps sériques contre le VHC, qui ne peuvent devenir détectables que 8 semaines après une infection aiguë; un premier résultat négatif n'exclut donc pas une infection aiguë par le VHC. Les patients avec des anticorps anti-VHC devraient subir d'autres tests, notamment la recherche d'ARN du VHC dans le sérum. Un résultat positif

indique une infection en cours et le génotype du VHC devrait être identifié chez les patients pour qui un traitement est envisagé. Une biopsie hépatique est effectuée si le traitement dépend de la gravité de l'hépatite, mais elle n'est pas toujours nécessaire. Un test non invasif (voir plus haut) est également utilisé pour l'évaluation du degré de fibrose/cirrhose sans nécessité de biopsie.

Soins

Tous les patients avec une infection chronique sont des candidats à un traitement antiviral, mais les risques et les bénéfices du traitement doivent être soigneusement pesés sur base individuelle. L'objectif du traitement est une clairance virale soutenue, à savoir l'absence d'ARN du VHC dans le sérum 6 mois après le traitement. Pour les génotypes 2 et 3, le but est atteint chez 80 % des patients et la plupart, même ceux dont la maladie est bénigne, sont traités. Chez les patients avec les génotypes moins sensibles, 1 et 4, une clairance virale soutenue est obtenue dans 40 à 50 % des cas; le traitement est réservé à ceux chez qui la biopsie hépatique montre une activité ou une fibrose modérée à grave. Le traitement est l'injection sous-cutanée d'IFN-alpha pégylé 1 fois par semaine et la prise orale quotidienne de ribavirine pendant 24 semaines pour les génotypes 3 et 4, ou 48 semaines pour les génotypes 1 et 4.

Hépatite E[MDO]

L'agent est un virus à ARN qui provoque, comme le VHA, une hépatite par voie entérique, lors d'une épidémie ou d'une contamination hydrique, en particulier dans les pays en développement (tableau 4.3). Le diagnostic repose sur la détection d'anticorps sériques IgG et IgM anti-VHE ou de l'ARN viral dans le sérum ou les selles.

Insuffisance hépatique fulminante

Il s'agit d'une insuffisance hépatique avec encéphalopathie (une affection neuropsychiatrique, conséquence de maladie hépatique), qui se développe *en moins de 2 semaines* chez un patient avec un foie auparavant normal, ou en cas d'exacerbation aiguë d'une maladie hépatique latente. Pour les cas qui évoluent à un rythme plus lent (2 à 12 semaines), on parle d'insuffisance hépatique subaiguë ou subfulminante. Elle est une complication rare de l'atteinte hépatique aiguë quelle qu'en soit la cause (fig. 4.5) et survient à la suite d'une nécrose massive des cellules hépatiques. En Europe, l'hépatite virale et un surdosage de paracétamol sont les causes les plus communes. Le tableau clinique est celui d'une encéphalopathie hépatique (tableau 4.5) de gravité variable, accompagnée d'un ictère important et d'une coagulopathie marquée. Les complications sont notamment l'œdème cérébral, l'hypoglycémie, de graves infections bactériennes et fongiques, de l'hypotension et une insuffisance rénale (syndrome hépatorénal). La plupart des patients doivent recevoir un traitement de soutien dans un service d'hépatologie spécialisé (tableau 4.6). Parmi les

Tableau 4.5. Stadification clinique de l'encéphalopathie hépatique

Stade	Signes neurologiques
0	Pas d'altération de la conscience, des fonctions intellectuelles, de la personnalité ou du comportement
1	Somnolence diurne, brève durée d'attention, astérixis léger*
2	Léthargie, somnolence, désorientation en général dans le temps, comportement inapproprié, astérixis évident*
3	Endormi, mais peut être réveillé, confusion, discours incompréhensible
4	Coma

* Astérixis : battements involontaires de la main quand le bras est tendu et le poignet redressé.

Tableau 4.6. Critères de transfert des patients atteints de lésion hépatique aiguë dans des unités spécialisées

Rapport international normalisé > 3,0
Encéphalopathie hépatique
Hypotension après restauration hydrique et électrolytique
Acidose métabolique
Temps de prothrombine (secondes) > intervalle (heures) depuis le surdosage (paracétamol)

cas très graves (encéphalopathie de grade IV), 80 % pourraient mourir en l'absence de transplantation hépatique d'urgence, dont l'efficacité dépend en fait de la cause.

Hépatite auto-immune

L'hépatite auto-immune est habituellement une maladie hépatique progressive, souvent associée à d'autres maladies auto-immunes, par exemple l'anémie pernicieuse, la thyroïdite. Elle est plus fréquente chez les femmes jeunes et d'âge moyen, mais peut survenir à tout âge dans les deux sexes.

Étiologie

L'étiologie est inconnue, mais la maladie est caractérisée par des anomalies immunologiques, notamment une hypergammaglobulinémie avec des taux élevés d'IgG, la présence d'autoanticorps circulants et, à l'histologie hépatique, une hépatite d'interface avec infiltration portale par des plasmocytes.

Caractéristiques cliniques

Le début est souvent insidieux, se manifestant par de l'anorexie, des malaises, des nausées et de la fatigue. Dans 25 % des cas, le tableau clinique est celui d'une hépatite aiguë avec une atteinte hépatique rapidement progressive. Les signes de maladie hépatique chronique sont souvent présents : érythème palmaire, angiomes stellaires, hépatosplénomégalie et ictère. On peut aussi constater des signes d'autres maladies auto-immunes.

Examens

La plupart des patients ont des autoanticorps circulants dirigés contre des antigènes nucléaires, les muscles lisses, l'antigène soluble du foie et les microsomes hépatiques et rénaux. Les taux des immunoglobulines (surtout IgG), de la bilirubine et des transaminases sont élevés. L'histologie hépatique montre les changements non spécifiques d'une hépatite chronique, avec des signes d'hépatite d'interface et, souvent, une cirrhose.

Traitement

La prednisolone, 30 mg par jour, est prescrite pendant 2 à 3 semaines. Une réduction ultérieure de la dose dépend de la réponse clinique, mais des doses d'entretien de 10 à 15 mg sont habituellement requises. L'azathioprine devrait être ajoutée comme agent d'épargne des corticoïdes ; elle doit habituellement être prise toute la vie. En cas d'échec, on recourt au mofétil, à la ciclosporine ou au tacrolimus.

Pronostic

La corticothérapie et l'azathioprine induisent une rémission dans plus de 80 % des cas. Une transplantation hépatique peut être nécessaire si le traitement échoue, bien que la maladie puisse réapparaître.

Stéatose hépatique non alcoolique (SHNA)

La biopsie hépatique montre des changements indiscernables de ceux attribués à l'excès d'alcool, mais ceux-ci se produisent en l'absence de consommation excessive. Une stéatohépatite non alcoolique est une forme avancée de stéatose hépatique non alcoolique, caractérisée par une stéatose hépatique associée, à des degrés divers, à des lésions hépatocellulaires, à de l'inflammation et à de la fibrose qui peut évoluer vers la cirrhose et un carcinome hépatique. La stéatose hépatique est fréquemment associée à l'obésité, au diabète de type 2, à l'hypertension et à l'hyperlipidémie, de telle sorte que la SHNA est considérée comme la composante hépatique du syndrome métabolique. La pathogénie exacte n'est pas connue, mais on pense que la résistance à l'insuline est un mécanisme clé menant à la stéatose, puis un « deuxième coup » ou une lésion oxydative serait nécessaire pour que la composante inflammatoire ou stéatohépatite se manifeste.

Caractéristiques cliniques

La plupart des patients atteints de SHNA sont asymptomatiques, et la manifestation la plus commune est une légère hausse des transaminases découverte fortuitement lors de tests de laboratoire de routine. La palpation révèle fréquemment une hépatomégalie.

Examens

L'échographie montre souvent une texture hépatique hyperéchogène en raison d'infiltrations

graisseuses diffuses. De même, la TDM et l'IRM peuvent montrer la stéatose hépatique, mais les résultats sont non spécifiques. D'autres causes de maladie chronique du foie devraient être exclues (tableau 4.1). Le degré de fibrose/cirrhose est évalué par le test non invasif déjà mentionné ; parfois, une biopsie hépatique est nécessaire.

Soins

Pour la stéatohépatite, aucun traitement dont l'efficacité a été prouvée n'est disponible. La thérapie est centrée sur les facteurs de risque comme l'obésité (voir ci-dessus). Une transplantation peut être nécessaire au stade terminal de la maladie.

Cirrhose

Une cirrhose est la conséquence de la nécrose des cellules du foie suivie de la fibrose et la formation de nodules. Le résultat final est une altération de la fonction des hépatocytes et une déformation grossière de l'architecture hépatique, aboutissant à une hypertension portale.

Étiologie

Le tableau 4.1 énumère les causes de cirrhose, parmi lesquelles l'alcool occupe la première place, du moins dans le monde occidental, mais les hépatites B et C sont les causes les plus fréquentes à l'échelle du monde entier.

Anatomopathologie

Histologiquement, deux types sont décrits :

- la cirrhose micronodulaire : de petits nodules uniformes de 3 mm de diamètre. Ce type est souvent causé par des lésions en cours dues à l'alcool ou par une maladie des voies biliaires ;
- la cirrhose macronodulaire : des nodules de taille variable et des acini normaux peuvent être vus à l'intérieur de gros nodules. Ce type est souvent observé après une hépatite virale chronique.

Il existe également une forme mixte avec à la fois de petits et grands nodules.

Caractéristiques cliniques

Ces caractéristiques sont secondaires à une hypertension portale et à l'insuffisance des hépatocytes (fig. 4.1). Une cirrhose compliquée par une encéphalopathie, de l'ascite ou une hémorragie variqueuse est dite « décompensée ». Une cirrhose sans aucune de ces complications est dite « compensée ».

Examens

Les tests visent à évaluer la gravité de la maladie hépatique, à identifier l'étiologie et à dépister les complications.

Gravité

- La biochimie hépatique peut être normale. Dans la plupart des cas, la phosphatase alcaline et les transaminases sont légèrement augmentées.
- L'hémogramme montre une thrombopénie chez la plupart des patients au moment du diagnostic, une leucopénie et une anémie se développant plus tard.
- Fonction hépatique. Le temps de prothrombine et l'albumine sérique sont les meilleurs indicateurs de la fonction hépatique.
- Electrolytes sériques. Une hyponatrémie témoigne d'une maladie grave du foie ; elle est secondaire soit à une clairance perturbée de l'eau libre, soit à un traitement diurétique excessif. Une augmentation de la créatinine sérique est associée à un mauvais pronostic.
- Alpha-fœtoprotéine (AFP) sérique. Habituellement indétectable après la vie fœtale, elle peut augmenter dans les maladies chroniques du foie. Un taux supérieur à 200 ng/ml suggère fortement qu'un carcinome hépatique complique la cirrhose.

Étiologie

Une cirrhose se développe en réaction à des lésions hépatiques chroniques quelle qu'en soit la cause. Celle-ci est souvent identifiée par l'anamnèse combinée avec les examens de laboratoire (tableau 4.1). Une biopsie hépatique est effectuée pour confirmer la gravité et le type de maladie du foie.

Examens complémentaires

Les varices œsophagiennes sont recherchées par endoscopie, et chez les patients qui en ont, il faut instaurer une prophylaxie primaire (voir ci-après)

afin de réduire les saignements. Une échographie est utile pour la détection du carcinome hépatique et pour l'évaluation de la perméabilité des veines porte et hépatique. Un examen par la méthode DXA (*dual energy X-ray absorptiometry*), ou absorption biphotonique à rayons X, sert à évaluer le degré d'ostéoporose.

Soins

La cirrhose est irréversible et évolue fréquemment. Le traitement est celui des complications de la cirrhose décompensée. La correction de la cause sous-jacente, par exemple les saignées en cas d'hémochromatose, l'abstinence d'alcool en cas de cirrhose alcoolique, peut stopper la progression de la maladie. Un dépistage du carcinome (dosage de l'AFP sérique avec échographie tous les 6 mois) s'impose afin qu'une éventuelle tumeur soit repérée à un stade précoce. Chez ces patients, la vaccination contre la grippe est recommandée. La transplantation hépatique doit être envisagée chez les patients en phase terminale de cirrhose.

Pronostic

Le pronostic est variable et dépend de l'étiologie et des complications éventuelles. La gravité et le pronostic des maladies du foie peuvent être classés selon soit le classement modifié de Child-Pugh (qui est fondé sur cinq variables : encéphalopathie, ascite, temps de prothrombine, bilirubine et albumine), soit le score MELD (*model for end-stage liver disease*), qui dépend de la bilirubine et de la créatinine, soit le rapport international normalisé (RIN, ou *international normalized ratio* [INR]). Globalement, le taux de survie à 5 ans est d'environ 50 %.

Complications et effets de la cirrhose

(tableau 4.7)

Tableau 4.7. Complications et effets de la cirrhose

Hypertension portale et hémorragie gastro-intestinale
Ascite
Encéphalopathie portosystémique
Lésion rénale aiguë (syndrome hépatorénal)
Syndrome hépatopulmonaire
Carcinome hépatocellulaire
Bactériémie, infection
Malnutrition
Ostéoporose

Hypertension portale

Le flux sanguin hépatique passe pour 75 % par la veine porte, où la veine mésentérique supérieure (venant de l'intestin) et la veine splénique (venant de la rate) se rejoignent ; les 25 % restants proviennent de l'artère hépatique. Les vaisseaux sanguins pénètrent dans le foie par le hile hépatique (pédicule hépatique), et le sang passe dans les sinusoïdes hépatiques par les espaces portes et quitte le foie par les veines hépatiques pour rejoindre la veine cave inférieure. La pression portale normale est de 5 à 8 mmHg. L'afflux de sang portal vers le foie peut être partiellement ou complètement obstrué en plusieurs sites, ce qui augmente la pression en amont de l'obstruction et détourne le sang dans des collatérales portosystémiques, par exemple à la jonction gastro-œsophagienne (varices), où elles sont superficielles et passibles de rupture et d'hémorragie digestive massive.

Le site d'obstruction peut être :

- préhépatique, la veine porte étant obstruée avant son entrée dans le foie ;
- intrahépatique, à cause d'une distorsion de l'architecture du foie ;
- posthépatique, en raison d'une obstruction veineuse en dehors du foie (rare).

Étiologie

La cause la plus fréquente (tableau 4.8) de l'hypertension portale est la cirrhose.

Caractéristiques cliniques

Le seul signe d'hypertension portale peut être une splénomégalie chez un patient atteint d'une maladie chronique du foie. Les caractéristiques principales sont :

- les saignements gastro-intestinaux des varices œsophagiennes ou, plus rarement, gastriques ;
- l'ascite ;
- l'encéphalopathie hépatique.

Tableau 4.8. Causes d'hypertension portale

Préhépatiques	Thrombose de la veine porte
Intrahépatiques	Cirrhose
	Hépatite alcoolique
	Hypertension portale non cirrhotique idiopathique
	Schistosomiase
	Maladie veino-occlusive
Posthépatiques	Syndrome de Budd-Chiari
	Insuffisance cardiaque droite (rare)
	Péricardite constrictive
	Obstruction de la veine cave inférieure

Hémorragie variqueuse

La plupart des patients atteints de cirrhose finiront par développer des varices, mais seulement un tiers de celles-ci finiront par se rompre. L'hémorragie est souvent massive et la mortalité peut atteindre 50 %.

Soins

Le traitement général d'une hémorragie gastro-intestinale est décrit au chapitre 3, et celui des varices est résumé dans la figure 4.7.

Saignement en cours

Les patients doivent être réanimés et subir une gastroscopie urgente pour confirmation du diagnostic et exclusion d'un saignement provenant d'autres sites.

- Le traitement endoscopique est le plus efficace ; il arrête le saignement dans 80 % des ruptures de varices œsophagiennes. Les méthodes courantes sont la ligature des varices par des élastiques ou la sclérothérapie par injection dans les varices d'une solution sclérosante, par exemple l'éthanolamine.
- Le traitement pharmacologique est appliqué pour le contrôle d'urgence de l'hémorragie dans l'attente de l'endoscopie et en combinaison avec les techniques endoscopiques. La terlipressine, un analogue synthétique de la vasopressine, restreint l'afflux portal par une constriction artérielle splanchnique. Elle est administrée par injection intraveineuse en bolus (2 mg toutes les 6 heures), mais elle est contre-indiquée chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique. Une perfusion intraveineuse de somatostatine, 250 à 500 µg/h, diminue la pression portale par un mécanisme similaire à celui la terlipressine, mais est moins efficace. Elle est utilisée quand la terlipressine est contre-indiquée.
- On recourt au tamponnement par ballon avec un tube de Sengstaken-Blakemore si le traitement médical ou endoscopique a échoué ou est contre-indiqué, ou si l'hémorragie risque d'être mortelle. Le ballon gastrique est gonflé et amené à la jonction gastro-œsophagienne afin qu'il empêche le flux sanguin d'atteindre le site de l'hémorragie. Des complications graves sont possibles, comme une pneumonie par aspiration, une rupture de l'œsophage et une ulcération de la muqueuse. Pour réduire les complications, on protège les voies respiratoires et le tube n'est maintenu in situ que pendant moins de 12 heures. Il est retiré immédiatement avant l'endoscopie.
- Le shunt portosystémique intrahépatique transjugulaire (TIPS, pour *transjugular intrahepatic portosystemic shunting*) est utilisé en cas de récidive de saignement après le traitement. Une endoprothèse métallique est passée au moyen d'un fil-guide dans la veine jugulaire interne. Elle est ensuite poussée dans la substance du foie, sous contrôle radiologique, pour former, entre les veines porte et hépatique, un shunt qui diminuera la pression portale.
- Une ouverture chirurgicale de l'œsophage pour la ligature des varices est parfois nécessaire, si l'hémorragie continue en dépit de toutes les mesures précédentes.
- Traitement supplémentaire. Les patients doivent être soignés dans un service de soins intensifs. La prophylaxie antibiotique, par exemple le céfotaxime, est administrée pour prévenir l'infection, réduire la récidive hémorragique et la mortalité précoce. Le lactulose est donné pour prévenir l'encéphalopathie portosystémique, et le sucralfate pour réduire l'ulcération œsophagienne, une complication du traitement endoscopique.

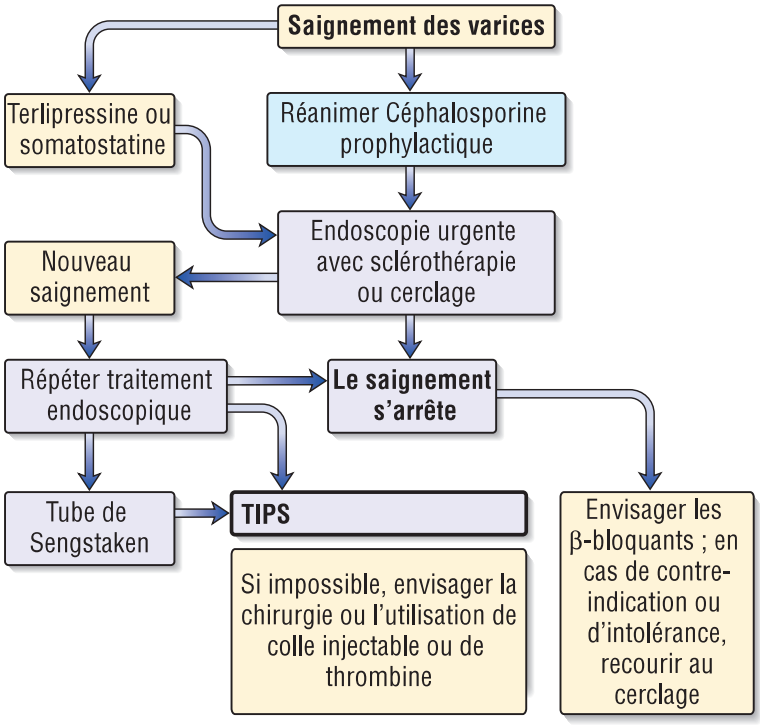


Figure 4.7. Traitement des hémorragies gastro-intestinales dues aux varices œsophagiennes.
TIPS : shunt portosystémique intrahépatique transjugulaire (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*)

Prévention des saignements récurrents des varices

Après un épisode de saignement des varices, le risque de récidive est élevé (60 à 80 % sur une période de 2 ans). Pour éviter les saignements répétés (prophylaxie secondaire), on dispose des options thérapeutiques suivantes.

- Le propranolol par voie orale, à une dose suffisante pour réduire de 25 % la fréquence du pouls au repos, diminue la pression portale, mais certains patients ne tolèrent pas le traitement en raison d'effets secondaires. Le propranolol est également prescrit aux patients atteints de varices qui n'ont jamais saigné (*prophylaxie primaire*).
- La ligature des varices est répétée à 2 semaines d'intervalle jusqu'à leur oblitération complète. Comme elles peuvent se reformer, un suivi endoscopique est nécessaire.
- Si le traitement endoscopique ou médical échoue, on peut recourir au TIPS, ou parfois à un shunt portosystémique chirurgical. L'encéphalopathie hépatique est une complication des deux interventions. Une transplantation hépatique doit toujours être envisagée lorsque la fonction hépatique se dégrade.

Ascite

C'est la présence de liquide dans la cavité péritonéale. La cirrhose est la cause la plus fréquente (tableau 4.9).

Étiologie

Dans la cirrhose, une vasodilatation artérielle périphérique, causée par l'oxyde nitrique et d'autres vasodilatateurs, réduit le volume sanguin effectif, avec activation du système nerveux sympathique et du système rénine–angiotensine, favorisant ainsi une rétention d'eau et de sel. L'hypoalbuminémie favorise la formation de l'œdème. Le liquide s'accumule principalement dans la cavité péritonéale en raison de l'hypertension portale.

Tableau 4.9. Causes d'ascite

Transsudat	Exsudat
Hypertension portale, par exemple cirrhose	Carcinomatose péritonéale
Obstruction à la sortie du foie	Tuberculose péritonéale
Syndrome de Budd-Chiari	Pancréatite
Maladie veino-occlusive hépatique	Syndrome néphrotique
Insuffisance cardiaque	Obstruction lymphatique (ascite chyleuse)
Régurgitation tricuspidienne	
Péricardite constrictive	
Syndrome de Meig*	

* Le syndrome de Meig est celui de la triade : fibrome ovarien bénin, épanchement pleural et ascite.

Caractéristiques cliniques

Les flancs sont distendus, et la percussion révèle une matité qui varie avec la position. Une ascite abondante est inconfortable et peut gêner la respiration. Elle peut s'accompagner d'œdème périphérique et d'un épanchement pleural, généralement du côté droit.

Examens

Chez tous les patients, il faut aspirer 10 à 20 ml de liquide afin d'effectuer les analyses suivantes.

- Une concentration d'albumine de 11 g/l ou plus en dessous du taux sérique suggère un transsudat ; une valeur < 11 g/l suggère un exsudat (tableau 4.9).
- Un nombre des neutrophiles > 250/mm^3 indique une péritonite bactérienne sous-jacente, qui est en général spontanée.
- Une coloration de Gram, une culture bactérienne et la recherche de bacilles acidorésistants sont alors indiquées.
- La cytologie pourra mettre en évidence des cellules malignes.
- Le dosage de l'amylase est nécessaire pour exclure une ascite pancréatique.

Soins

Le traitement dépend de la cause. Le traitement de l'ascite due à l'hypertension portale est décrit ci-dessous. Dans les autres cas, l'ascite s'améliore avec le traitement de l'affection sous-jacente.

- *Diurétiques.* Le traitement de l'ascite compliquant une cirrhose procède par étapes, en commençant par la restriction du sodium alimentaire (40 mmol/jour) et la prise orale de spironolactone, 100 mg par jour avec, si nécessaire, augmentation progressive jusqu'à 500 mg par jour. Si la réponse est insuffisante, on ajoute le furosémide, 20 à 40 mg par jour. L'objectif thérapeutique est la perte quotidienne d'environ 0,5 kg de poids, le taux maximal de transfert de fluide de l'ascite vers le compartiment vasculaire n'étant que d'environ 700 ml/jour. Une diurèse trop rapide provoque une hypovolémie et une hypokaliémie, précipitant ainsi l'encéphalopathie. L'efficacité et les effets secondaires du traitement sont surveillés par le poids corporel et les taux de créatinine et de sodium dans le sérum. Un taux de créatinine en hausse ou une hyponatrémie indique une perfusion rénale inadéquate et la nécessité d'interrompre temporairement le traitement diurétique (si le sodium < 128 mmol/l). Ce traitement de l'ascite est efficace chez plus de 90 % des patients.
- Une *paracentèse* est indiquée en cas d'ascite tendue ou qui résiste au traitement médical habituel. Toute l'ascite peut être éliminée en plusieurs heures, ce qui soulage rapidement les symptômes. Une perfusion intraveineuse d'albumine (8 g/l de liquide aspiré) administrée immédiatement après la paracentèse augmente le volume de sang circulant (l'ascite s'accumule aux dépens du volume circulant).
- En cas d'échec, on doit parfois recourir au *shunt portosystémique intrahépatique transjugulaire* (TIPS ; voir plus haut).

Complications

Une péritonite bactérienne spontanée survient chez 8 % des patients cirrhotiques avec ascite et son taux de mortalité atteint 10 à 15 %. Le microorganisme le plus souvent en cause est *Escherichia coli*. Les caractéristiques cliniques peuvent être minimes et le diagnostic doit être évoqué chez

tout patient qui présente une ascite cirrhotique et dont l'état général se détériore. L'aspiration diagnostique devrait toujours être effectuée et une antibiothérapie empirique avec une céphalosporine de troisième génération, par exemple le céfotaxime par voie intraveineuse, doit être lancée si le liquide d'ascite contient un nombre de neutrophiles $\geq 250/mm^3$. Les antibiotiques peuvent ensuite être ajustés sur la base des résultats de la culture. Après un premier épisode ou chez les patients à haut risque (faux protéique dans l'ascite < 10 g/dl ou maladie grave du foie), une prophylaxie antibiotique par la norfloxacine orale est indiquée. Une péritonite est également une indication d'orientation vers un centre de transplantation hépatique.

Encéphalopathie portosystémique

L'encéphalopathie portosystémique est un syndrome neuropsychiatrique qui complique une maladie hépatocellulaire avancée chronique (cirrhose) ou aiguë (hépatite fulminante). Elle est également observée chez des patients chez qui l'on a placé un shunt ou un TIPS.

Physiopathologie

Les mécanismes ne sont pas clairs, mais on croit que des substances «toxiques», normalement dégradées par le foie, sont impliquées; en contournant le foie par la circulation collatérale, elles ont accès au cerveau. L'ammoniac produit par les bactéries intestinales à partir des protéines alimentaires jouerait le rôle principal. Dans une maladie chronique du foie, l'évolution comporte des épisodes aigus précipités par divers facteurs (tableau 4.10).

Caractéristiques cliniques

Un début aigu fait souvent suite à un facteur déclenchant; le patient devient de plus en plus somnolent et finit dans le coma (tableau 4.5). On peut constater un renforcement du tonus et une hyperréflexie. Lors d'une évolution chronique, le patient peut devenir irritable, confus, avoir une élocution de plus en plus lente et difficile, une inversion des heures de sommeil, le patient dormant le jour, alors qu'il est agité durant la nuit. Les signes sont : une haleine fétide (fetor hepaticus), un tremblement sous forme de battements de la main tendue (astérixis), l'incapacité

Tableau 4.10. Facteurs précipitant l'encéphalopathie portosystémique

Alimentation riche en protéines
Hémorragie gastro-intestinale (charge élevée en protéines)
Constipation
Infection, y compris une péritonite bactérienne spontanée
Troubles hydriques et électrolytiques (spontanés ou induits par les diurétiques)
Sédatifs, par exemple opiacés, diazépam
Opérations de pontage portosystémique et TIPS
Toute intervention chirurgicale
Lésions hépatiques progressives
Développement d'un carcinome hépatocellulaire

TIPS : shunt porto-cave intrahépatique transjugulaire.

de dessiner une étoile à cinq branches (apraxie constructive) et un allongement de la réalisation dans le test des tracés (*trail-making test*, ou l'aptitude à joindre, dans un certain délai, des nombres et des lettres). La répétition des essais permet facilement des comparaisons et donc le suivi de l'évolution des patients.

Diagnostic différentiel

Aucune des manifestations de l'encéphalopathie hépatique n'est propre à ce trouble. Soit d'autres encéphalopathies métaboliques ou toxiques, soit des compressions intracrâniennes peuvent produire le même tableau clinique et doivent donc être envisagées.

Examens

Le diagnostic est clinique. Un électroencéphalogramme (EEG) (montrant des ondes δ), des potentiels évoqués visuels et le dosage de l'ammoniaque dans le sang artériel sont parfois utilisés dans les cas de diagnostic difficile ou pour suivre les patients (ammoniac).

Soins

Les objectifs thérapeutiques sont l'identification et le traitement de tous les facteurs déclenchants (tableau 4.10) et la diminution

de l'absorption intestinale de matières azotées, en particulier l'ammoniac. Voici les mesures recommandées.

- Laxatifs. Le lactulose oral (10 à 30 ml trois fois par jour) est un purgatif osmotique qui réduit le pH colique et l'absorption d'ammoniaque. Il peut être administré par une sonde nasogastrique si le patient est comateux. La dose doit être ajustée afin que 2 à 4 selles molles soient émises par jour.
- Antibiotiques. Ils sont administrés pour réduire le nombre d'organismes intestinaux et donc la production d'ammoniac. La rifaximine, qui n'est pas absorbée, est bien tolérée. Le métronidazole oral (200 mg quatre fois par jour) convient également.
- Maintien de la nutrition avec un apport calorique suffisant. Les protéines sont limitées au début, puis augmentées après 48 heures, lorsque l'encéphalopathie s'améliore.

Pronostic

Le pronostic est celui de la maladie hépatique sous-jacente.

Syndrome hépatorénal

C'est le développement de lésions rénales aiguës chez un patient atteint d'une maladie hépatique, habituellement avancée, soit une cirrhose, soit une hépatite alcoolique. Une vasodilatation périphérique importante conduit à une baisse de la résistance vasculaire systémique et à une hypovolémie effective ; ce qui à son tour entraîne une vasoconstriction de la circulation rénale avec une forte réduction de la perfusion rénale. Le diagnostic repose sur l'oligurie, une augmentation de la créatinine sérique en quelques jours ou quelques semaines, un sodium urinaire faible (< 10 mmol/l), l'absence d'autres causes de lésion rénale aiguë et l'absence d'amélioration après une expansion de volume (si nécessaire) et le retrait des diurétiques. Le pronostic est réservé, et l'insuffisance rénale ne répond souvent qu'à une amélioration de la fonction hépatique. Une perfusion d'albumine et la terlipressine ont été utilisées avec un certain succès.

Syndrome hépatopulmonaire

La dilatation vasculaire intrapulmonaire chez les patients atteints de maladie hépatique avancée entraîne une hypoxémie. En cas de maladie grave, les patients sont à bout de souffle au repos. Le diagnostic est posé par échocardiographie et les symptômes sont améliorés par la transplantation du foie.

Transplantation hépatique

Les indications de transplantation hépatique sont une insuffisance hépatique aiguë ou chronique quelle qu'en soit la cause. Les maladies chroniques du foie pour lesquelles cette intervention doit être envisagée comprennent l'ictère progressif, l'ascite résistante aux diurétiques, un épisode de péritonite bactérienne spontanée ou certains cas de carcinome hépatique. Une sélection rigoureuse des patients est cruciale. Une évaluation psychologique et l'éducation des patients et leurs familles sont indispensables avant la transplantation. Les contre-indications absolues sont les suivantes : septicémie active d'origine autre que le foie ou les voies biliaires, cancer autre qu'hépatique, métastases hépatiques (sauf neuro-endocrines) et le manque de motivation psychologique du patient.

À de rares exceptions près, une greffe n'est pas proposée aux patients de plus de 65 ans. Chez les patients atteints d'une maladie du foie liée à l'alcool, une abstinence de 6 mois avant la transplantation est imposée, d'une part, dans l'espoir d'une amélioration de la fonction hépatique qui permettra peut-être de renoncer à la transplantation et, d'autre part, pour que le patient s'habitue à ne plus boire après la transplantation. Le rejet du greffon est réduit par des agents immunosuppresseurs, comme la ciclosporine. Les complications précoces sont : une hémorragie, une septicémie et un rejet aigu (< 6 semaines), qui est réversible avec la méthylprednisolone. Les complications tardives sont : la récidive de la maladie (hépatites B et C, maladie hépatique auto-immune), le rejet chronique (« syndrome des canaux évanescents ») et les conséquences de l'immunosuppression (cancer, maladie cardiovasculaire, diabète). Globalement, le taux de survie à 5 ans après transplantation hépatique est de 70 à 85 %.

Types de maladies chroniques du foie et cirrhose

Cirrhose alcoolique

Voir plus loin le paragraphe « Alcool et foie ».

Cirrhose biliaire primitive

La cirrhose biliaire primitive (CBP) est une affection chronique dans laquelle les voies biliaires intrahépatiques sont progressivement détruites, ce qui entraîne une cholestase, pour aboutir finalement à une cirrhose.

Épidémiologie

La CBP affecte principalement les femmes dans la tranche d'âge de 40 à 50 ans.

Étiologie

Une anomalie héréditaire de l'immunorégulation conduit à une attaque des cellules épithéliales des voies biliaires par des lymphocytes T. On pense que l'expression de la maladie est déclenchée par un facteur environnemental, éventuellement infectieux, chez un individu génétiquement prédisposé. La plupart des patients (> 95 %) produisent des anticorps antimitochondriaux (AMA), mais le rôle de ceux-ci dans la pathogénie de la maladie n'est pas clair.

Caractéristiques cliniques

Le prurit, avec ou sans ictère, est, au départ, la plainte la plus fréquente. Avec l'évolution de la maladie, il apparaît une hépatosplénomégalie et du xanthélasma (la CBP est une cause d'hypercholestérolémie secondaire). Lors d'un examen de routine ou de dépistage, des patients asymptomatiques s'avèrent avoir une hépatomégalie, une phosphatase alcaline sérique élevée ou des auto-anticorps. Les patients dont la maladie est avancée peuvent avoir de la stéatorrhée avec une malabsorption des vitamines liposolubles due à la diminution de la sécrétion des acides biliaires et, en conséquence, de la concentration d'acides biliaires dans l'intestin grêle. Chez ces patients, d'autres troubles auto-immunitaires, par exemple le syndrome de Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde et la sclérodermie, sont plus fréquents.

Examens

- Une augmentation de la phosphatase alcaline sérique est souvent la seule anomalie dans la biochimie du foie.
- Les AMA sériques sont présents chez plus de 95 % des patients et un titre de 1 : 160 ou supérieur rend le diagnostic très probable. L'anticorps M2 est spécifique. D'autres anticorps non spécifiques, par exemple le facteur antinucléaire, peuvent également être présents.
- L'IgM sérique peut être élevée.
- La biopsie hépatique montre une perte des voies biliaires, une infiltration lymphocytaire des espaces portes, la formation de granulomes dans 40 % des cas et, à un stade plus tardif, de la fibrose et finalement une cirrhose.
- Une échographie est parfois réalisée chez le patient ictérique afin d'exclure une obstruction biliaire extrahépatique.

Le diagnostic de CBP est quasi certain si les concentrations sériques de phosphatase alcaline et d'IgM sont toutes deux élevées et si le test des anticorps antimitochondries est positif. La biopsie hépatique fournit des informations sur le stade de la maladie et le pronostic, mais n'est pas indispensable au diagnostic.

Soins

Le traitement est la prise orale à vie d'acide ursodésoxycholique (10 à 15 mg/kg par jour), un acide biliaire dihydroxy naturel. Il ralentit la progression de la maladie et réduit le besoin d'une transplantation hépatique. Le mécanisme de son action bénéfique est incomplètement compris. Il devrait être donné tôt, dès la phase asymptomatique. Le prurit peut être soulagé par la cholestyramine, et la malabsorption des vitamines liposolubles (A, D, K) peut être compensée par des suppléments. La transplantation hépatique est indiquée pour les patients dont la maladie est très avancée (bilirubinémie persistante > 100 mmol/l).

Pronostic

Les patients asymptomatiques peuvent avoir une espérance de vie presque normale. Chez les

patients symptomatiques avec ictère, l'aggravation est constante et, sans transplantation, la mort survient en 5 ans environ.

Cirrhose biliaire secondaire

Une cirrhose peut être la conséquence d'une obstruction de longue durée (plusieurs mois) touchant un conduit biliaire important. Les causes sont une sténose d'un conduit biliaire, une cholélithiase ou une cholangite sclérosante. Une échographie suivie d'une CPRM permet l'identification des voies biliaires concernées. Une CPRE peut alors être nécessaire pour traiter la cause, par exemple l'élimination de la lithiase.

Hémochromatose héréditaire

L'hémochromatose héréditaire (HH) est une maladie autosomique récessive avec une prévalence dans la population caucasienne de 1 sur 400, le gène étant présent chez environ 10 % de la population. Le fer en excès se dépose dans différents organes, ce qui cause une fibrose qui altère leur fonction.

Étiologie

L'HH est caractérisée par une absorption excessive de fer dans l'intestin grêle supérieur. Dans la plupart des cas, l'HH est due à une mutation dans le gène *HFE* situé sur le bras court du chromosome 6. La protéine HFE normale est exprimée dans l'intestin grêle et joue un rôle dans la régulation de l'absorption du fer. Deux mutations faux-sens du gène *HFE* sont impliquées dans la plupart des cas d'HH : le remplacement de la cystéine en position 282 par une tyrosine (mutation C282Y) ou le remplacement de l'histidine en position 63 par l'acide aspartique (mutation H63D). Les antigènes leucocytaires humains HLA-A3, B7 et B14 sont plus fréquents chez les patients avec HH que dans la population générale. Chez une minorité de patients, la surcharge en fer est due à des défauts dans d'autres protéines impliquées dans le métabolisme du fer.

Caractéristiques cliniques

La plupart des patients sont diagnostiqués lorsque des analyses de laboratoire de routine ont montré une augmentation des taux sériques de fer ou de ferritine, ou lors d'un dépistage justifié par le diagnostic d'HH chez un parent. La surcharge en fer des organes parenchymateux peut également susciter des symptômes et des signes d'appel (tableau 4.11). L'incidence de maladie déclarée est moindre chez les femmes en raison des pertes fer liées aux menstruations et à une compensation insuffisante par l'apport alimentaire de fer.

Examens

- La biochimie sérique hépatique est souvent normale, même avec une cirrhose.
- Le fer sérique est élevé et la capacité totale de liaison du fer (CTLF) réduite. La saturation de la transferrine (fer sérique/ CTLF) est > 45 % (norme < 33 %).
- La ferritine sérique, qui est le reflet des réserves de fer, est habituellement très élevée (souvent > 500 µg/l).
- Le génotypage (par PCR sur des échantillons de sang total) pour la recherche des mutations du gène *HFE* est indiqué chez les patients présentant un taux élevé de ferritine et une transferrine saturée.
- Les patients avec des taux de fer anormaux et des mutations du gène *HFE* sont traités par saignées, sans la nécessité d'une biopsie du foie. Le degré de fibrose peut être évalué par des tests non invasifs ou sur la base d'une biopsie hépatique chez les patients susceptibles d'avoir des lésions hépatiques

Tableau 4.11. Tableau clinique de l'hémochromatose

Dépistage de santé (souvent symptomatique)
Biochimie hépatique anormale
Résultats anormaux des examens concernant le fer
Dépistage dans la famille ou dans la population
Maladie symptomatique due à des dépôts de fer
Foie : hépatomégalie, léthargie
Pancréas : diabète
Myocarde : cardiomégalie, insuffisance cardiaque, troubles de conduction
Hypophyse : perte de libido, impuissance
Articulations : arthralgies
Peau : hyperpigmentation

importantes (biochimie hépatique altérée ou ferritine sérique > 1000 µg/l). Si le diagnostic est incertain, une biopsie avec mesure de la teneur en fer hépatique est justifiée.

Les causes de surcharge en fer, telles que les transfusions multiples, doivent être exclues. En outre, dans l'hépatite alcoolique, les réserves de fer peuvent être augmentées. La raison précise est inconnue, mais la concentration hépatique en fer n'atteint pas le niveau très élevé atteint dans l'hémochromatose.

Soins

Le fer en excès dans les tissus est éliminé par les saignées : 500 ml de sang (contenant 250 mg de fer) sont prélevés deux fois par semaine jusqu'à normalisation des réserves de fer, attestée par le taux de ferritine sérique et le degré de saturation de la transferrine. Il peut être nécessaire de poursuivre ces saignées durant 2 ans ; ensuite, trois ou quatre saignées par an suffisent à prévenir une nouvelle accumulation de fer. Les patients atteints de cirrhose doivent être soumis au dépistage du carcinome hépatique.

Le génotypage servant à détecter les mutations du gène *HFE* et les analyses concernant le fer doivent être effectués chez les parents au premier degré des personnes touchées.

Pronostic

La complication majeure est le développement d'un carcinome chez les patients atteints de cirrhose. Cela peut être évité par les saignées avant que la cirrhose ne se développe. L'espérance de vie est alors sensiblement la même que celle de la population normale.

Maladie de Wilson (dégénérescence hépatolenticulaire)

Cette maladie génétique, autosomique récessive, est rare. Des mutations dans le gène *ATP7B* sur le chromosome 13 entraînent une diminution de la sécrétion de cuivre dans le système biliaire et de l'incorporation du cuivre dans le précurseur de la céruloplasmine. Le cuivre s'accumule dans le foie (menant à une insuffisance hépatique fulminante ou à une cirrhose), dans les noyaux gris centraux du cerveau (Parkinson et démence), dans la cornée (anneaux brun-verdâtres de Kayser-Fleischer) et dans les tubules rénaux. Le diagnostic repose sur la diminution du taux de céruloplasmine et du cuivre sérique total, et sur une augmentation de l'excrétion urinaire du cuivre en 24 heures et une augmentation de la teneur en cuivre d'une biopsie hépatique. Le traitement est à base de pénicillamine, de trientène (un chélateur de cuivre) ou de zinc, qui réduit l'absorption du cuivre. La transplantation hépatique est nécessaire en cas de phase terminale ou d'insuffisance hépatique fulminante. Les parents au premier degré doivent être soumis au dépistage et les homozygotes devraient être traités préventivement.

Déficit en α_1-antitrypsine (α_1-AT)

Cette cause rare de cirrhose est liée à des mutations dans le gène de l'α_1-antitrypsine (*α_1-AT*) sur le chromosome 14. Elles entraînent une diminution de la production hépatique d'α_1-AT, qui inhibe normalement l'enzyme protéolytique, l'élastase des neutrophiles. Les variantes génétiques de l'α_1-AT se caractérisent par leur mobilité électrophorétique moyenne (M), lente (S) ou très lente (Z). Le génotype normal est PiMM (Pi, pour *protease inhibitor*). La plupart des patients symptomatiques sont homozygotes pour Z (PiZZ) et développent une maladie hépatique chronique (due à l'accumulation de la protéine anormale dans le foie) et de l'emphysème à début précoce dû à une destruction protéolytique des poumons. Le diagnostic repose sur la démonstration d'un taux sérique anormalement faible d'α_1-AT sérique et confirmée par l'étude du génotype. L'histologie hépatique, montre, dans les hépatocytes, des globules contenant de l'α_1-AT. Le traitement est dirigé à la fois contre les lésions pulmonaires et la maladie chronique du foie. Un apport par voie intraveineuse de dérivés du plasma riches en α_1-AT est utilisé mais n'est pas largement disponible. Les patients doivent être encouragés à arrêter de fumer.

Alcool et foie

Dans le monde occidental, l'alcool est la cause la plus fréquente des maladies chroniques du foie. La maladie alcoolique du foie survient plus fréquemment

chez les hommes, habituellement dans la quatrième et la cinquième décennies, bien qu'elle soit parfois observée à un stade avancé chez des personnes d'une vingtaine d'années. Bien que l'alcool agisse comme une hépatotoxine, le mécanisme exact conduisant à l'hépatite et à la cirrhose est inconnu. Comme seulement 10 à 20 % des personnes qui boivent trop développent une cirrhose, une prédisposition génétique et des mécanismes immunologiques ont été proposés.

On distingue trois types principaux de lésions et de maladies cliniques liés à la consommation excessive d'alcool.

Stéatose

A la biopsie, c'est le changement le plus fréquemment observé chez les sujets alcooliques. Une consommation régulière d'alcool, même durant quelques semaines, peut entraîner une stéatose hépatique, qui se caractérise par la présence dans les hépatocytes de grosses vésicules remplies de triglycérides. Les symptômes sont généralement absents, mais parfois une hépatomégalie est palpable. Les tests de laboratoire sont souvent normaux, même si une élévation du volume globulaire moyen (VGM) indique souvent l'abus d'alcool. Le taux de γ-GT est habituellement augmenté. La graisse disparaît lors de la cessation de la prise d'alcool, mais si la consommation continue, la stéatose peut évoluer vers la fibrose et la cirrhose.

Hépatite alcoolique

L'hépatite alcoolique survient généralement après des années de forte consommation d'alcool et peut coexister avec une cirrhose. Histologiquement, en plus de la stéatose (voir ci-dessus), les hépatocytes, entourés par des neutrophiles, sont gonflés et contiennent souvent une substance amorphe, éosinophile, appelée corps de Mallory. Il peut y avoir une fibrose et une dégénérescence mousseuse des hépatocytes.

Caractéristiques cliniques

Le signe cardinal de l'hépatite alcoolique est l'apparition rapide d'un ictère. Les autres symptômes et signes sont les nausées, l'anorexie, la douleur dans le quadrant supérieur droit, une encéphalopathie, de la fièvre, une ascite et une hépatomégalie sensible.

Examens

- L'hémogramme montre une leucocytose, une augmentation du VGM et souvent une thrombopénie, conséquence d'une hypoplasie de la moelle osseuse et/ou d'un hypersplénisme associé à une hypertension portale.
- Les électrolytes sériques sont fréquemment anormaux, avec notamment une hyponatrémie. Une élévation de la créatinine sérique est de mauvais pronostic et peut être un premier signe de syndrome hépatorénal.
- À la biochimie hépatique, les AST et ALT sont élevés, avec une hausse disproportionnée de l'AST (généralement, le rapport AST : ALAT > 2) et les valeurs absolues pour l'AST et ALT sont habituellement < 500 UI/l; des valeurs plus élevées indiquent une hépatite aiguë due à une autre cause (voir plus haut). La bilirubine peut être sensiblement plus élevée, 300 à 500 µmol/l, ce qui reflète la gravité de la maladie. L'albumine sérique est faible et le temps de prothrombine prolongé.
- Une infection sous-jacente doit être recherchée par microscopie et culture du sang, de l'urine et de l'ascite.
- Une échographie (foie et voies biliaires) est utile pour identifier une obstruction biliaire et un carcinome, qui peuvent se manifester de façon similaire.
- La biopsie du foie (souvent par la voie transjugulaire en raison de la coagulation anormale) n'est pas toujours nécessaire. Le diagnostic est généralement posé sur la base du tableau clinique, de la neutrophilie, de l'augmentation du RIN et du profil de la biochimie hépatique.

Soins

Les patients atteints d'hépatite alcoolique grave nécessitent un traitement de soutien et un apport nutritionnel suffisant, si nécessaire par une sonde nasogastrique. Les corticoïdes (40 mg par jour pendant quatre semaines) réduisent l'inflammation et sont indiqués si la fonction discriminante de Maddrey est ≥ 32, ce qui indique une maladie grave :

[4,6 × (temps de prothrombine
au-dessus du contrôle en secondes)
+ bilirubine(mg/dl)]

Bilirubine mmol / l ÷ 17
pour la conversion en mg/dl

Les corticoïdes sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale, d'infection ou de saignement. La pentoxifylline, un inhibiteur de la phosphodiestérase exerçant de nombreux effets, dont la modulation de la transcription du TNF-α, réduit également la mortalité, essentiellement, pense-t-on, par la prévention du syndrome hépatorénal.

Cirrhose alcoolique

La cirrhose alcoolique constitue le dernier stade de la maladie hépatique liée à l'abus d'alcool. La destruction de l'architecture du foie et la fibrose, avec les nodules de régénération, aboutissent à la cirrhose micronodulaire. Les patients peuvent être asymptomatiques, mais ils se présentent souvent avec l'une des complications de la cirrhose et généralement avec des signes de maladie hépatique chronique (voir plus haut). Les examens sont les mêmes que pour une cirrhose en général (voir plus haut). Les soins s'adressent aux complications de la cirrhose et les patients sont avisés de cesser de boire pour la vie. L'abstinence d'alcool améliore le taux de survie à 5 ans.

Cholangite sclérosante primitive

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie chronique du foie cholestatique, caractérisée par une fibrose progressive oblitérant des conduits intra- et extrahépatiques, pour aboutir finalement à une cirrhose. Elle est de cause inconnue ; 75 % ou plus des cas ont une colite ulcéreuse, qui peut être asymptomatique. Le diagnostic est souvent posé lors d'une phase asymptomatique, à l'occasion de tests sanguins de routine chez un patient atteint d'une maladie inflammatoire de l'intestin ; les résultats révèlent une biochimie hépatique anormale, souvent une phosphatase alcaline augmentée. Le tableau clinique comprend du prurit, un ictère ou une angiocholite, et 60 % des patients ont des anticorps ANCA (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*), dirigés en fait contre la myéloperoxydase (voir tableau 7.9). Le diagnostic est habituellement posé par la CPRM ou une biopsie du foie. Le traitement est généralement limité aux complications résultant d'une maladie du foie chronique, mais une transplantation hépatique finira par devoir être envisagée. Les sténoses extrahépatiques peuvent se prêter à une dilatation par CPRE. Une forte dose d'acide ursodésoxycholique (30 mg/kg) peut ralentir l'aggravation de la maladie. Jusqu'à 15 % des patients développent un cholangiocarcinome (cancer des voies biliaires). La cholangite sclérosante secondaire à une infection de *Cryptosporidium* est observée chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida).

Syndrome de Budd-Chiari

Dans ce syndrome, l'occlusion de la veine hépatique empêche le drainage veineux du foie, et la stase avec congestion hépatique qui en résulte entraîne des lésions hypoxiques et une nécrose des hépatocytes.

Étiologie

La cause la plus fréquente est un état d'hypercoagulabilité associé à des troubles myéloprolifératifs, à un cancer, à des contraceptifs oraux ou aux thrombophilies héréditaires. La cause est inconnue dans 20 % des cas.

Caractéristiques cliniques

Les manifestations cliniques dépendent de l'étendue et de la rapidité de l'occlusion de la veine hépatique et du développement éventuel d'une circulation veineuse collatérale. Une douleur dans le quadrant supérieur droit, une hépatomégalie, un ictère et une ascite sont des manifestations typiques. La maladie aiguë peut également se présenter sous forme d'insuffisance hépatique fulminante. Une cirrhose peut se développer de manière progressive et provoquer une hypertension portale avec formation de varices et d'autres complications de l'hypertension portale (voir plus haut). Un tableau clinique similaire au syndrome de

Budd-Chiari peut se développer en cas d'insuffisance cardiaque droite, d'obstruction de la veine cave inférieure ou de péricardite constrictive.

Examens

Une échographie-Doppler est le premier examen de choix. Elle montrera un écoulement anormal dans les principales veines hépatiques ou dans la veine cave inférieure ainsi que l'épaississement, la tortuosité et la dilatation des parois des veines hépatiques. Les manifestations non spécifiques comprennent une hépatomégalie, une splénomégalie, de l'ascite et une hypertrophie du lobe caudé. Si l'échographie est normale, alors que la suspicion clinique est forte, la TDM ou l'IRM pourra montrer des anomalies des veines hépatiques. La biopsie hépatique n'est généralement pas nécessaire au diagnostic, mais montrera une congestion centrizonale, de la nécrose et des hémorragies.

Traitement

Les objectifs du traitement sont de trois ordres :

- restaurer le drainage veineux hépatique. Ce n'est généralement possible que dans une situation aiguë, et comprend une thrombolyse, une angioplastie, l'insertion d'une endoprothèse ou un TIPS ;
- traiter les complications liées à l'ascite et à l'hypertension portale ;
- identifier la maladie sous-jacente à l'hypercoagulabilité et prévenir la formation de caillots.

Abcès hépatique

Les abcès du foie sont pyogènes, amibiens ou hydatiques.

Étiologie

La cause de l'abcès hépatique pyogène est souvent inconnue, bien qu'un sepsis biliaire ou une pyohémie portale à partir d'un sepsis intra-abdominal puisse être responsable. D'autres causes incluent un traumatisme, une bactériémie ou une extension directe à partir, par exemple, d'un abcès périnéphrétique. Le micro-organisme trouvé le plus couramment est *E. coli*. *Streptococcus milleri* et des anaérobies comme *Bacteroides* sont aussi souvent impliqués. Un abcès amibien est la conséquence de la propagation du protozoaire *Entamoeba histolytica* de l'intestin vers le foie par le système veineux portal.

Caractéristiques cliniques

Les symptômes sont non spécifiques : fièvre, léthargie, perte de poids et douleurs abdominales. Le foie peut être élargi et sensible, et il peut y avoir une consolidation pulmonaire ou un épanchement pleural du côté droit. Chez les patients atteints d'abcès amibien, souvent, l'anamnèse ne relève pas d'épisode de dysenterie.

Examens

- Les anomalies de laboratoire reflètent les résultats non spécifiques de l'infection, y compris l'anémie, l'élévation de la VS et le faible taux d'albumine. La phosphatase alcaline sérique est habituellement augmentée et le taux de bilirubine souvent normal.
- Une échographie montrera une ou plusieurs lésions arrondies, hypoéchogènes par rapport au foie environnant. La TDM permet d'affirmer le diagnostic en montrant les abcès comme des cavités iso-intenses avec un rebord inflammatoire ressortant par rapport au reste du foie.
- Les tests sérologiques pour les amibes, par exemple le test de fixation du complément ou l'ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), sont presque toujours positifs en cas d'abcès amibien.

Soins

Un *abcès hépatique amibien* diagnostiqué sur la base des caractéristiques cliniques et radiologiques (migrants ou voyageurs provenant de pays d'endémie et qui ont un abcès simple dans le lobe droit du foie) est traité par le métronidazole (800 mg trois fois par jour par voie orale pendant 10 jours) ; l'aspiration de l'abcès n'est pas nécessaire.

Un *abcès pyogène* devrait être évacué par voie percutanée sous contrôle radiologique avec placement, en général, d'un cathéter « queue de cochon » pour assurer un drainage continu. L'antibiothérapie initiale (métronidazole et céfuroxime par voie intraveineuse) sera ensuite adaptée selon la nature des pathogènes trouvés dans le liquide d'aspiration.

Hépatopathie durant la grossesse

L'hépatite virale est la cause la plus commune de jaunisse durant la grossesse. Trois types de maladies du foie sont propres à la grossesse : une cholestase intrahépatique, caractérisée par du prurit et par une augmentation des enzymes hépatiques et des acides biliaires sériques; une stéatose aiguë, une maladie fulminante et grave avec ictère, vomissements et coma hépatique; une hémolyse, avec parfois un ictère, qui survient au cours de la toxémie prééclamptique. Ces trois affections, qui surviennent le plus souvent au cours du troisième trimestre, se résolvent avec l'accouchement.

Tumeurs du foie

Les tumeurs malignes du foie les plus courantes sont des métastases, en particulier provenant d'un cancer du tractus gastro-intestinal, du sein ou des bronches. Les tumeurs hépatiques primitives peuvent être bénignes ou malignes. Les kystes et les hémangiomes hépatiques sont fréquents et peuvent être confondus avec des tumeurs sur l'imagerie initiale; ils ne nécessitent généralement pas de traitement.

Carcinome hépatocellulaire (hépatome)

L'hépatome est le cinquième cancer le plus commun dans le monde entier. Les différences dans la répartition géographique sont probablement dues aux variations régionales dans l'exposition aux virus des hépatites B et C et aux agents pathogènes de l'environnement.

Étiologie

La majorité des hépatomes surviennent chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique ou d'une cirrhose, en particulier à la suite d'une hépatite virale. D'autres facteurs étiologiques comprennent l'aflatoxine (métabolite d'un champignon qui pousse dans les arachides), les stéroïdes androgènes et, éventuellement, la pilule contraceptive.

Caractéristiques cliniques

La symptomatologie est la suivante : amaigrissement, anorexie, fièvre, ascite et douleurs abdominales. Le développement rapide de ces symptômes chez un patient atteint de cirrhose est très évocateur d'hépatome. En raison de la surveillance par le dosage de l'AFP sérique et par l'échographie du foie, un hépatome asymptomatique est découvert de plus en plus souvent chez des patients asymptomatiques atteints d'une cirrhose connue. Une lésion focale du foie chez un patient atteint de cirrhose est très probablement un hépatome.

Examens

- L'AFP sérique peut être élevée, mais elle est normale chez au moins un tiers des patients.
- L'échographie ou la TDM montre de grands défauts de remplissage dans 90 % des cas.
- L'IRM ou une angiographie est utile en cas de doute diagnostique.
- Une biopsie n'est justifiée qu'en cas de doute diagnostique, car elle peut favoriser l'ensemencement tumoral dans le trajet de l'aiguille. Par exemple, chez un patient ayant une cirrhose du foie et une masse de plus de 2 cm de diamètre, la lésion est presque certainement un hépatome, et la biopsie n'est pas indiquée.

Soins

La résection chirurgicale ou la transplantation hépatique est parfois possible. Des thérapies ablatives percutanées à l'aide d'injection d'éthanol ou d'une sonde à ultrasons à haute fréquence produisent une nécrose de la tumeur. La chimioembolisation transartérielle implique l'injection d'un agent chimiothérapeutique et du Lipiodol dans l'artère hépatique. Elle est utilisée dans le traitement de grandes tumeurs non résécables. La chimiothérapie par voie intraveineuse a un rôle très limité.

Pronostic

Dans l'ensemble, la survie médiane n'est que de 6 à 20 mois.

Tumeurs bénignes du foie

Les hémangiomes, généralement découverts incidemment à l'occasion d'une échographie ou d'une TDM, sont les plus fréquents. Ils ne nécessitent aucun traitement. Les adénomes hépatiques sont moins fréquents et sont liés à l'utilisation de contraceptifs oraux. Leur résection est nécessaire en cas de symptômes, par exemple des douleurs ou des saignements intrapéritonéaux.

Lithiase biliaire

Les calculs biliaires sont présents chez 10 à 20 % de la population. Ils sont plus fréquents chez les femmes, et la prévalence augmente avec l'âge.

Physiopathologie

Les calculs biliaires sont de deux types.

- Les *calculs de cholestérol* comptent pour 80 % de toutes les lithiases biliaires dans le monde occidental. Le cholestérol est tenu en solution par l'action détergente des sels biliaires et des phospholipides, avec lesquels il forme des micelles et des vésicules. Les calculs ne se forment dans la bile que lorsque la concentration du cholestérol est excessive, parce que les sels biliaires et les phospholipides sont en quantité insuffisante ou parce que le cholestérol est trop abondant (la bile sursaturée est lithogène). La formation de cristaux de cholestérol et des calculs biliaires dans la bile lithogène est augmentée par les facteurs qui favorisent la nucléation, comme le mucus et le calcium. La formation de calculs biliaires est encore favorisée par une réduction de la motilité de la vésicule biliaire et la stase. Le mécanisme de formation des calculs biliaires de cholestérol chez les patients ayant des facteurs de risque (tableau 4.12) est donc souvent multifactoriel : sursaturation de cholestérol, facteurs de nucléation et réduction de la motilité vésiculaire.
- Les *calculs pigmentaires* sont constitués de polymères de bilirubine et de bilirubinate de calcium. Ils se développent en cas de cirrhose ou d'hémolyse chronique liée par exemple à une sphérocytose héréditaire ou à une drépanocytose, entraînant une production accrue de bilirubine. Les calculs pigmentaires peuvent également se former dans les voies biliaires après cholécystectomie et à la suite de leur rétrécissement.

Tableau clinique

La plupart des calculs biliaires ne provoquent jamais de symptômes, et la cholécystectomie n'est pas indiquée dans les cas asymptomatiques. La figure 4.8 illustre les complications.

Douleur biliaire

Douleur biliaire (colique) est le terme utilisé pour désigner la douleur associée à l'obstruction temporaire du canal cystique ou du cholédoque par un calcul.

Caractéristiques cliniques

De fortes douleurs surviennent dans l'abdomen supérieur par épisodes récurrents d'une durée de quelques heures. La douleur peut irradier vers l'épaule droite et la région sous-scapulaire droite ; elle est souvent associée à des vomissements. L'examen est habituellement normal.

Examens

Le diagnostic est généralement posé sur la base de l'anamnèse et l'échographie, qui montre les

Tableau 4.12. Facteurs favorisant la formation de calculs biliaires de cholestérol

Augmentation avec l'âge
Sexe (F > H)
Antécédents familiaux
Multiparité
Obésité ± syndrome métabolique
Perte de poids rapide
Régime (par exemple riche en graisses animales et pauvre en fibres)
Maladie iléale ou résection (conduisant à la perte de sels biliaires)
Diabète
Acromégalie traitée par l'octréotide
Cirrhose du foie

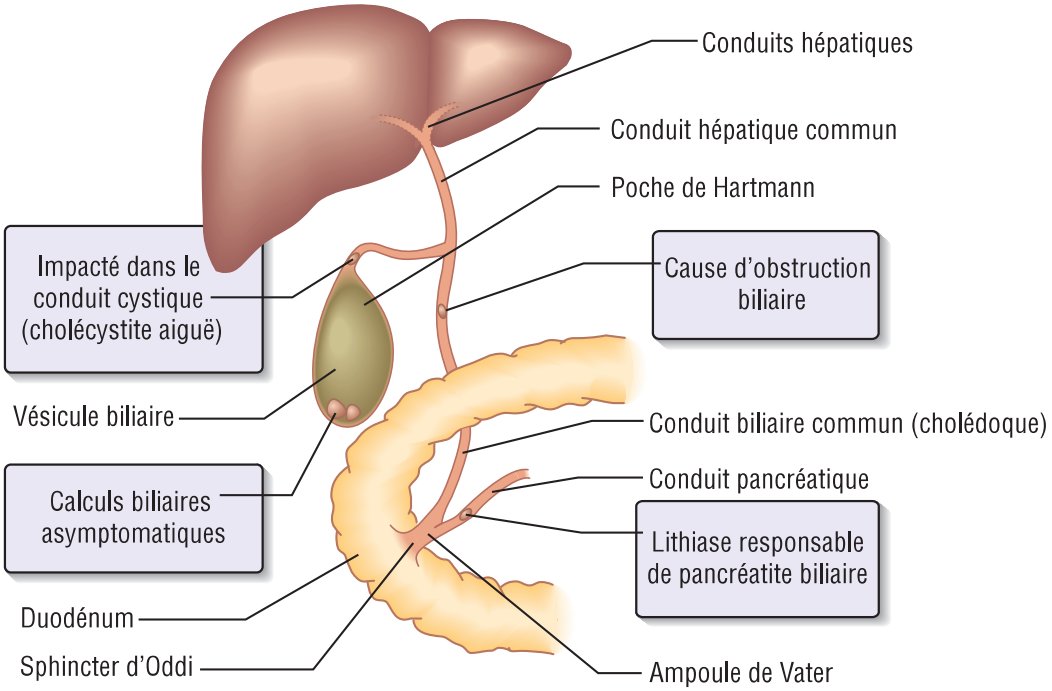


Figure 4.8. Complications des calculs biliaires.

calculs. Les augmentations de la phosphatase alcaline et de la bilirubine dans le sérum lors d'une attaque confirment le diagnostic de douleur biliaire. Celle-ci se différencie d'une cholécystite aiguë par l'absence de signes d'inflammation (fièvre, leucocytose et péritonisme local).

Soins

Le traitement est l'analgésie et une cholécystectomie élective. Une biochimie hépatique anormale ou une dilatation du cholédoque à l'échographie est une indication pour une CPRM préopératoire. Les calculs du cholédoque identifiés par l'imagerie sont enlevés par CPRE ou parfois en même temps que la cholécystectomie.

Cholécystite aiguë

Une cholécystite aiguë fait suite à l'impaction d'un calcul dans le canal cystique ou le col de la vésicule biliaire. Rarement, une cholécystite aiguë peut survenir en absence de lithiase (cholécystite alithiasique).

Caractéristiques cliniques

Le tableau clinique initial est similaire à celui de la colique biliaire. Toutefois, après un certain nombre d'heures, la douleur dans le quadrant supérieur droit s'accompagne de fièvre ainsi que de sensibilité et de défense musculaire à la palpation. La sensibilité s'aggrave à l'inspiration (signe de Murphy). L'affection peut se compliquer d'un empyème (pus) ou d'une perforation avec péritonite. La cholécystite aiguë est en général facilement identifiée. Le diagnostic différentiel porte sur les autres causes de douleur dans le quadrant supérieur droit (voir tableau 3.2).

Examens

- La numération des globules blancs révèle une leucocytose.
- La biochimie hépatique sérique peut être modérément altérée.
- L'échographie abdominale montre des calculs biliaires et la vésicule biliaire distendue avec une paroi épaissie. Le signe de Murphy échographique est une sensibilité focale située directement à hauteur de la vésicule biliaire visualisée.

Soins

Le traitement initial est conservateur, avec abstention de tout aliment ou de toute boisson et administration intraveineuse de liquide, d'analgésiques et d'antibiotiques, par exemple céfotaxime. Une

cholécystectomie est généralement pratiquée dans les 48 heures de la crise aiguë, et toujours en cas de complications (voir ci-dessus).

Cholécystite chronique

Une inflammation chronique de la vésicule biliaire est souvent associée aux calculs biliaires. À l'échographie, la vésicule biliaire peut apparaître comme rabougrie. Il n'existe aucune donnée montrant que cet état puisse déclencher des symptômes, et la cholécystectomie n'est pas indiquée. Une douleur chronique dans l'hypochondre droit et une intolérance aux aliments gras peuvent être d'origine fonctionnelle, les calculs biliaires étant une découverte fortuite.

Cholangite aiguë

Il s'agit d'une infection des voies biliaires secondaire, le plus souvent, à une obstruction du cholédoque par des calculs biliaires (lithiase cholédocienne). D'autres causes sont des sténoses biliaires bénignes après une chirurgie biliaire ou associées à une pancréatite chronique, une cholangite sclérosante primitive (CSP), une cholangiopathie à VIH et chez les patients porteurs d'une endoprothèse biliaire. Une obstruction des voies biliaires due à un cancer de la tête du pancréas ou d'un conduit biliaire (cholangiocarcinome) peut également causer une angiocholite, dont le développement peut être favorisé par une CPRE. En Extrême-Orient, dans des régions d'Europe orientale et méditerranéenne, des parasites peuvent causer une obstruction biliaire et une cholangite.

Caractéristiques cliniques

Une cholangite ne se manifeste pas nécessairement par le tableau clinique classique : fièvre, ictère et douleur dans le quadrant supérieur droit (triade de Charcot), bien que la plupart des patients aient de la fièvre, souvent avec des crises de frissons intenses. La jaunisse est de type cholestatique ; l'urine est foncée, les selles pâles et le patient se plaint de démangeaisons. Les personnes âgées peuvent présenter des symptômes non spécifiques comme de la confusion et des malaises généraux.

Examens

- La numération des globules blancs montre une leucocytose.
- Les hémocultures sont positives (*E. coli*, *Enterococcus faecalis*, parfois des anaérobies) chez environ 30 % des patients.
- Le profil de la biochimie hépatique est celui d'une cholestase, c'est-à-dire une augmentation de la bilirubine et de la phosphatase alcaline.
- L'échographie montre une dilatation du cholédoque et peut identifier la cause de l'obstruction.
- La CPRM peut compléter l'examen du foyer inflammatoire et la cause de l'obstruction.
- Une CPRE constitue l'examen définitif, qui permet également le drainage biliaire (voir ci-dessous). Elle montrera le site et la cause de l'obstruction ; elle rend possible le prélèvement de bile pour la culture et la cytologie si un cancer est suspecté.

Soins

Chez les patients choqués, le traitement de la cholangite aiguë passe d'abord par la réanimation et la restauration de l'équilibre hydrique. Les autres mesures sont le soulagement de la douleur, le traitement de l'infection par des antibiotiques appropriés injectés par voie intraveineuse et le drainage des voies biliaires. L'infection bactérienne peut être polymicrobienne et une antibiothérapie convenable est une céphalosporine de troisième génération, par exemple le céfotaxime (ciprofloxacine en cas d'allergie) plus le métronidazole. Une autre option est l'amoxicilline, la gentamicine (avec surveillance appropriée) et le métronidazole. Dans les zones endémiques, l'infection parasitaire sous-jacente doit également être traitée.

La CPRE, avec ou sans sphinctérotomie, permet le drainage ou la décompression biliaire. L'urgence de cette intervention dépend de l'état clinique du patient et de la réponse initiale aux antibiotiques. Les calculs peuvent être retirés du cholédoque, et une endoprothèse peut être placée dans l'arbre biliaire si les calculs ne peuvent pas être enlevés ou pour soulager l'obstruction chez les patients atteints de cancer de la tête du pancréas ou du cholédoque. Les antibiotiques

sont poursuivis après drainage biliaire jusqu'à la résolution des symptômes, ce qui prend habituellement 7 à 10 jours.

Lithiase de la voie biliaire principale (lithiase cholédocienne)

Une lithiase cholédocienne peut aussi être asymptomatique sans signes de cholangite, mais la biochimie hépatique est anormale, avec en général un profil cholestatique. L'échographie met habituellement en évidence des calculs vésiculaires ainsi que celui qui obstrue le cholédoque. Si l'on dispose de nombreux indices, alors que l'échographie transabdominale est négative, on pourra recourir à la CPRM, qui est plus sensible. Un autre type d'imagerie du système biliaire est l'échographie endoscopique.

Pancréas

Le pancréas exerce à la fois des fonctions endocrines et exocrines. Les îlots de Langerhans sécrètent plusieurs hormones directement dans le courant sanguin (effet endocrinien). Parmi celles-ci, l'insuline et le glucagon jouent un rôle crucial dans la régulation de la glycémie. Les cellules acineuses du pancréas produisent des enzymes pancréatiques (lipase, colipase, amylase et des protéases), qui passent par le canal pancréatique principal dans le duodénum et sont impliquées dans la digestion des lipides, glucides et protéines dans l'intestin grêle.

Pancréatite

Les pancréatites sont réparties en *aiguës* et *chroniques*. La forme aiguë touche un organe qui était au préalable normal et celui-ci le redevient fonctionnellement et structurellement après l'épisode. Une poussée peut être isolée ou répétitive. Dans la pancréatite chronique, l'inflammation est continue et les changements structurels sont irréversibles. En pratique, il n'est pas toujours possible de séparer clairement les formes aiguës et chroniques, car les aiguës (si non traitées) peuvent aboutir à une pancréatite chronique et survenir sous forme de récidives au cours de la maladie chronique.

Pancréatite aiguë

La pancréatite aiguë est une maladie d'incidence croissante et associée à une morbidité et une mortalité importantes. La plupart des patients guérissent de l'attaque avec seulement des soins de soutien, mais 25 % développent un syndrome très grave avec défaillance multiviscérale; environ 20 % de ceux-ci risquent de mourir. Le tableau 4.13 fournit une liste des causes de pancréatite aiguë.

Pathogénie

On pense que le mécanisme final commun, quelle que soit la cause initiale, est une élévation marquée du calcium intracellulaire induisant l'activation des protéases intracellulaires et la libération des enzymes pancréatiques. Il s'ensuit des lésions et une nécrose des cellules acineuses, ce qui favorise la migration des cellules inflammatoires de la microcirculation dans l'interstitium. La libération de divers médiateurs et de cytokines entraîne une réaction inflammatoire locale et parfois systémique qui peut entraîner une défaillance d'un seul ou de plusieurs organes.

Caractéristiques cliniques

Les poussées se manifestent habituellement par une douleur épigastrique ou dans l'abdomen supérieur irradiant vers l'arrière, s'accompagnant de nausées et de vomissements. À la palpation, l'épigastre ou l'ensemble de l'abdomen est sensible, se défend et est rigide. Toutefois, d'autres symptômes (coma, défaillance multiviscérale) peuvent dominer le tableau clinique et retarder le diagnostic. Des ecchymoses autour de l'ombilic (signe de Cullen) ou dans les flancs (signe de Grey-Turner) indiquent qu'il s'agit d'une pancréatite aiguë nécrosante.

Examens

Les objectifs des examens sont non seulement le diagnostic, mais aussi l'évaluation de la gravité et l'identification de l'étiologie.

- *Tests sanguins*. Une amylasémie ou une lipasémie élevée, associée à des antécédents et signes

Tableau 4.13. Causes de pancréatite

Aiguë	Chronique
Calculs biliaires*	Alcool*
Alcool*	Tropical
Infections (par exemple oreillons, Coxsackie B)	Auto-immune
Tumeurs pancréatiques	Idiopathique
Médicaments : azathioprine, estrogènes, corticoïdes, didanosine	Héréditaires : déficits en trypsinogène et en protéine inhibitrice, mucoviscidose
Iatrogène : postchirurgicale, post-CPRE	
Métaboliques : hypercalcémie, hypertriglycéridémie	
Diverses : traumatisme, morsure de scorpion, chirurgie cardiaque	
Idiopathique (cause inconnue)	

* Causes les plus fréquentes dans le monde occidental.
CPRE : cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique.

cliniques suggestifs, rend le diagnostic de pancréatite aiguë très probable. Le taux de l'amylase sérique peut être normal si le patient se présente tardivement, alors que l'amylase urinaire ou la lipase sérique pourrait encore être augmentées. L'amylase sérique peut aussi être modérément élevée dans d'autres affections abdominales, comme une cholécystite aiguë, un ulcère gastroduodénal perforé et une ischémie intestinale, bien que des taux très élevés (> 3 fois la norme) soient typiques d'une pancréatite. L'hémogramme et les dosages de la protéine C réactive (CRP), de l'urée, des électrolytes, de la calcémie et des gaz du sang artériels, ainsi que la biochimie hépatique sont effectués à l'admission ainsi qu'après 24 et 48 heures pour l'évaluation de la gravité de la pancréatite (tableau 4.14).

- *Radiologie.* Une radiographie thoracique en position debout est réalisée afin d'exclure un ulcère gastroduodénal perforé comme cause de la douleur et de l'augmentation de l'amylasémie. Une échographie abdominale est effectuée pour le dépistage de calculs biliaires comme cause de pancréatite ; elle peut aussi montrer une augmentation de volume du pancréas due à l'inflammation. Une TDM spiralée avec contraste, ou une IRM, s'impose dans tous les cas, sauf les plus bénins, pour confirmer le diagnostic, détecter la présence et l'étendue de la nécrose pancréatique (associée à une insuffisance d'organe et une mortalité plus élevée) et repérer les collections liquidiennes péripancréatiques. L'examen sera effectué après 72 jours car une TDM plus précoce peut sous-estimer la gravité de la pancréatite.

Soins

La figure 4.9 résume les gestes thérapeutiques en cas de pancréatite aiguë. L'évaluation de la gravité est essentielle ; les patients chez qui l'on suspecte des lésions graves dont l'évolution sera longue doivent être traités sous surveillance étroite ou dans un service de soins intensifs où une réanimation liquidienne énergique, la correction des anomalies métaboliques et l'administration de thérapies susceptibles d'améliorer le pronostic seront appliquées. La plupart des poussées de pancréatite sont modérées, la nécrose pancréatique étant nulle ou minime et sans complications systémiques ; ces patients se rétablissent généralement dans les 5 à 7 jours et n'ont besoin que de soins de soutien. En revanche, une pancréatite grave est associée à l'insuffisance d'un ou de plusieurs systèmes d'organes, soit rénaux, soit respiratoires, ainsi qu'aux conséquences d'une coagulation

Tableau 4.14. Critères de gravité de Glasgow. Trois signes ou plus présents pendant les premières 48 heures annoncent un épisode grave et de mauvais pronostic

Âge	> 55 ans
Globules blancs	> 15 × 10^9/l
Glycémie	> 10 mmol/l
Urée	> 16 mmol/l
Albumine sérique	< 30 g/l
Aminotransférase sérique	> 200 U/l
Calcium sérique	< 2 mmol/l
Lactate déshydrogénase	< 600 U/l
P_aO_2	< 8,0 KPa (60 mmHg)

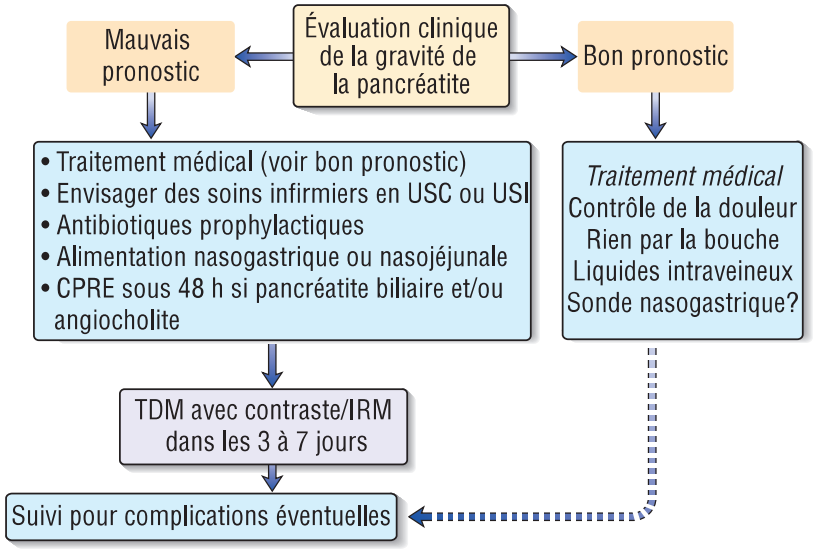


Figure 4.9. Traitement d'une pancréatite aiguë.
CPRE : cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique ; NPT : nutrition parentérale totale ; USC : unité de surveillance continue ; USI : unité de soins intensifs.

intravasculaire disséminée. Les attaques les plus graves sont habituellement associées à une nécrose pancréatique visible à la TDM. Plusieurs systèmes de cotation sont utilisés pour décrire le degré de gravité d'une pancréatite sévère : les critères de Glasgow (tableau 4.14), les critères de Ranson et le score APACHE (*acute physiology and chronic health evaluation*). L'obésité et une protéine C réactive > 200 mg/l dans les 4 premiers jours sont associés à un mauvais pronostic.

Traitement de soutien

Une réhydratation précoce est essentielle ; en cas de pancréatite grave, 5 l ou plus de solution peuvent être nécessaires pour maintenir un débit urinaire suffisant (> 0,5 ml/kg/heure). L'oxygène est fourni en fonction des besoins évalués par oxymétrie de pouls et par le dosage des gaz artériels. Afin de prévenir les thromboses veineuses profondes, l'héparine de bas poids moléculaire est indiquée. Les anomalies électrolytiques et métaboliques sont corrigées et une échelle mobile d'administration de l'insuline peut être nécessaire pour un bon contrôle de la glycémie. La douleur est soulagée par la péthidine et le tramadol, administrés par le patient lui-même en cas de douleur persistante. La morphine doit être évitée, car elle augmente la pression du sphincter d'Oddi et peut aggraver une pancréatite. Les patients chez qui on s'attend à un épisode grave devront probablement renoncer à la nutrition par voie orale durant un certain nombre de semaines. L'alimentation sera assurée par un tube nasogastrique ou une sonde nasojéjunale (placée par endoscopie) si le patient ne supporte pas l'alimentation nasogastrique en raison de l'exacerbation des douleurs ou des nausées et des vomissements.

Traitements visant à réduire la gravité ou la fréquence des complications

Des antibiotiques à large spectre, par exemple le céfuroxime ou l'aztréonam, réduisent le risque d'infection du pancréas nécrotique et sont administrés dès le début. Une CPRE (dans les 48 à 72 heures) et une sphinctérotomie améliorent les résultats chez les patients atteints de pancréatite biliaire avec des signes de cholangite ou une forte suspicion de lithiase cholédocienne (cholédoque dilaté, calcul visible à l'échographie ou ictère), ou lorsque la pancréatite s'annonce comme très grave. Le traitement chirurgical est parfois nécessaire pour une pancréatite nécrosante très grave, surtout si celle-ci est infectée, ou en cas de complications comme la formation d'abcès pancréatiques ou de pseudokystes.

Complications

Les complications aiguës comprennent l'hyperglycémie, l'hypocalcémie, une insuffisance rénale et un choc.

Pancréatite chronique

Une activation inappropriée des enzymes dans le pancréas entraîne la précipitation protéique et la formation de bouchons dans la lumière des conduits, préparant ainsi le terrain à la calcification. Le blocage qui s'ensuit provoque de l'hypertension canalaire et aggrave les lésions pancréatiques. Ce processus associé à la libération de cytokines aboutit à une inflammation du pancréas, une altération morphologique irréversible et/ou à des dysfonctionnements permanents. Dans les pays développés, la cause la plus fréquente de la pancréatite chronique est l'excès d'alcool. Parmi les autres causes, on peut citer la pancréatite chronique tropicale, les formes héréditaire et auto-immune, ainsi que la mucoviscidose (fibrose kystique).

Caractéristiques cliniques

La douleur épigastrique, intermittente ou constante, irradiant dans le dos est le symptôme le plus courant. Il peut y avoir perte de poids importante en raison de l'anorexie. Le diabète et une stéatorrhée peuvent se développer à cause de l'insuffisance endocrinienne (insuline) et exocrine (lipase). Parfois, l'obstruction du cholédoque dans son passage à travers la fibrose de la tête du pancréas provoque de l'ictère. Le diagnostic différentiel est le carcinome pancréatique, qui se manifeste aussi par de la douleur et un amaigrissement et qui peut se développer sur un fond de pancréatite chronique. Il faut envisager un carcinome en cas d'antécédents relativement brefs et d'anomalies canalaires localisées révélées par l'imagerie.

Examens

Le diagnostic de pancréatite chronique est fait par l'imagerie (pour démontrer les changements structurels de la glande), et les études métaboliques, qui montrent des anomalies fonctionnelles.

- *Radiologie*. Dans certains cas, une radiographie abdominale à blanc montre une calcification dans le pancréas. L'échographie et la TDM peuvent montrer, outre les calcifications, des dilatations canalaires, une irrégularité de la consistance et du contour de la glande, ainsi que des collections liquidiennes. La TDM est plus sensible que l'échographie. Si le diagnostic n'est pas confirmé par l'imagerie, on peut recourir à la CPRM et à l'échographie endoscopique. La CPRE est habituellement réservée à des fins thérapeutiques, par exemple le placement d'une endoprothèse pancréatique, plutôt qu'à des fins diagnostiques.
- *Evaluation fonctionnelle*. Ces tests sont insensibles à une insuffisance pancréatique précoce. La teneur des selles en élastase, mesurée sur un seul échantillon recueilli au hasard, est réduite. D'autres tests montrent une diminution de la concentration de produits provenant de composés synthétiques, par exemple le dilaurate de fluorescéine (pancréolauryl) ou l'acide *N*-benzoyl-L-tyrosyl-*p*-amino-benzoïque (NBT-PABA), qui apparaissent dans l'urine après administration par voie orale et hydrolyse intraluminale par les estérases pancréatiques et absorption intestinale. Le dosage de l'amylase sérique n'est pas utile au diagnostic de pancréatite chronique, mais sa concentration peut être élevée lors d'un épisode aigu de douleur. Une hyperglycémie élevée est signe de diabète.

Traitement

Le patient doit cesser de boire de l'alcool. La douleur peut requérir des opiacés, mais avec le risque de dépendance. La résection chirurgicale associée à l'abouchement du canal pancréatique à l'intestin grêle (pancréaticojéjunostomie) convient pour une maladie grave avec douleur réfractaire. Des sténoses du pancréas ou des calculs sont parfois accessibles au traitement endoscopique par CPRE. Des pseudokystes persistants peuvent être drainés dans l'estomac par endoscopie ou par voie chirurgicale. Les suppléments d'enzymes pancréatiques sont utiles pour les patients qui ont une stéatorrhée, et peuvent réduire la fréquence des crises douloureuses chez les personnes victimes de récidives. Le diabète nécessite un traitement approprié fondé sur le régime, les hypoglycémiants oraux ou l'insuline.

Carcinome du pancréas

Épidémiologie

Le cancer du pancréas est la cinquième cause de décès par cancer dans le monde occidental. Les

hommes sont touchés plus fréquemment que les femmes, et l'incidence augmente avec l'âge, la plupart des cas survenant chez les patients de plus de 60 ans. Les adénocarcinomes sont surtout d'origine canalaire.

Étiologie

Des facteurs héréditaires (un gène dominant de prédisposition dans certaines familles et d'autres gènes de susceptibilité dans divers syndromes) et environnementaux (particulièrement le tabagisme et l'obésité) sont impliqués. La pancréatite chronique est également un état précancéreux, en particulier chez les patients dont la maladie a une origine héréditaire.

Caractéristiques cliniques

Le *cancer de la tête du pancréas ou de l'ampoule de Vater* se manifeste par un ictère indolore dû à l'obstruction du canal commun, et par une perte de poids. À l'examen, outre l'ictère, on trouve des traces de grattage caractéristiques et l'on palpe une vésicule biliaire distendue (loi de Courvoisier : en cas d'ictère indolore, si la vésicule biliaire est palpable, la cause ne peut être une lithiase biliaire). Dans une maladie de la vésicule biliaire, l'inflammation chronique et la fibrose empêchent sa distension. Une masse peut être palpable au centre de l'abdomen.

Le *cancer du corps ou de la queue* se manifeste par des douleurs abdominales, un amaigrissement et de l'anorexie.

Un diabète peut se développer ainsi qu'un risque accru de thrombophlébite.

Cependant, les patients peuvent également présenter des symptômes non spécifiques, par exemple un patient âgé pourra souffrir de dyspepsie et d'un simple changement dans le transit intestinal.

Examens

Le diagnostic repose sur l'échographie, qui montre une dilatation des voies biliaires et une masse tissulaire, et/ou sur la TDM spiralée avec produit de contraste. Cette dernière technique est plus sensible, en particulier pour les tumeurs du corps et de la queue; elle est presque toujours nécessaire pour la stadification du cancer. L'IRM et l'échographie endoscopique sont utilisées pour la stadification et dans les cas de diagnostic difficile. La CPRE est généralement réservée au traitement palliatif (par exemple placer une endoprothèse dans le conduit biliaire chez un patient ictérique), mais elle peut aussi fournir des échantillons pour la cytologie, ce qui est utile au diagnostic. Le marqueur tumoral CA19-9 est sensible, mais il n'est pas assez spécifique pour servir au diagnostic. Cependant, les dosages répétés de ce marqueur sont utiles dans le suivi de la réponse au traitement.

Soins

Les soins optimaux requièrent une approche multidisciplinaire et la participation, lorsque la maladie est à un stade avancé, de l'équipe de soins palliatifs, en particulier pour contribuer à soigner la douleur. La résection chirurgicale offre le seul espoir de guérison, mais peu de patients ont une tumeur résécable au moment du diagnostic. L'adhérence de la tumeur aux structures adjacentes ou leur invasion, en particulier les principaux vaisseaux sanguins (maladie localement avancée), rend une résection complète difficile; ces patients doivent alors être traités par chimiothérapie et radiothérapie combinées. Le 5-fluorouracile et la gemcitabine améliorent la survie dans la maladie avancée et améliorent les résultats comme traitement complémentaire à la résection pancréatique. Le traitement palliatif est souvent nécessaire pour des patients atteints de cancer pancréatique non résécable afin de soulager la jaunisse obstructive (généralement par voie du placement endoscopique d'une endoprothèse dans le cholédoque obstrué dans sa partie distale), l'obstruction à la vidange gastrique et la douleur.

Pronostic

Globalement, le pronostic est très mauvais. Pour les quelques patients qui ont eu une résection chirurgicale à visée curative, la survie à 3 ans est de 30 à 40 %. La survie médiane des patients traités avec une maladie localement avancée est de 8 à 12 mois et, pour les patients avec une maladie métastatique, elle est de 3 à 6 mois.

Cancer des voies biliaires

Comme le cancer du pancréas, le cholangiocarcinome est aussi une maladie des personnes âgées et de mauvais pronostic. Il survient plus fréquemment chez les patients atteints de cholangite sclérosante primitive, d'une anomalie congénitale des voies biliaires ou d'une infection par des douves hépatiques, par exemple *Clonarchis sinensis*. Le tableau clinique est habituellement celui d'un ictère secondaire à une obstruction des voies biliaires ou d'une maladie métastatique. L'échographie, la TDM ou l'IRM montre un rétrécissement des voies biliaires, une masse hilaire ou des métastases multiples.

Tumeurs neuroendocrines du pancréas

Les tumeurs des îlots sont rares; généralement, elles se manifestent par leur production hormonale (tableau 4.15). Les symptômes des tumeurs non fonctionnelles sont des douleurs et une perte de poids. Les concentrations d'hormones circulantes, par exemple de gastrine, peuvent être mesurées dans le sérum, des taux élevés fournissant le diagnostic. La plupart des tumeurs neuroendocrines expriment un grand nombre de récepteurs de la somatostatine, et la scintigraphie avec un analogue radiomarqué de la somatostatine (octréotide marqué à l'^{111}In) permet la localisation de la tumeur, qui peut aussi être détectée par l'échographie endoscopique. Le traitement consiste, si possible, en l'excision de la tumeur primitive. Pour les patients atteints de métastases hépatiques, on aura recours à un traitement symptomatique (par exemple une haute dose d'un inhibiteur de la pompe à protons en cas de gastrinome), à la chimiothérapie ou à une embolisation de l'artère hépatique.

Tableau 4.15. Syndromes cliniques résultant de tumeurs neuroendocrines

Tumeur	Hormone sécrétée	Symptômes	Contrôle des symptômes
Gastrinome (syndrome de Zollinger-Ellison)	Gastrine	Ulcère duodénal Diarrhée grave et récurrente L'hypersécrétion d'acide gastrique inhibe les enzymes digestives	Haute dose d'un inhibiteur de la pompe à protons
VIPome	Polypeptide intestinal vasoactif	Diarrhée aqueuse grave et hypokaliémie due à la stimulation de la sécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes	Octréotide
Glucagonome	Glucagon	Érythème nécrolytique migrateur, perte de poids, diabète, thrombose veineuse profonde	Octréotide
Somatostatinome	Somatostatine	Diabète, calculs biliaires, diarrhée/stéatorrhée	Octréotide

This page intentionally left blank

Maladies hématologiques

CHAPITRE 5

Le sang se compose de globules rouges, globules blancs, plaquettes et plasma. Le plasma est le composant liquide du sang qui contient du fibrinogène soluble, et dans lequel les autres composants sont en suspension. Le sérum est ce qui reste après la formation du caillot de fibrine.

L'hématopoïèse est la formation des cellules sanguines. La moelle osseuse est la seule source de cellules sanguines pendant l'enfance et la vie adulte. Les cellules souches pluripotentes sont à l'origine des lignées suivantes.

- Les cellules souches lymphoïdes se différencient en lymphocytes pré-T ou pré-B. Les pré-T deviendront des T suppresseurs, des T auxiliaires, des T cytotoxiques (NdT) ou des cellules tueuses naturelles (NK). Les pré-B deviendront des lymphocytes B et des plasmocytes.
- Les cellules progénitrices myéloïdes mixtes (CFU_{GEMM}, [GEMM pour granulocyte, érythrocyte, monocyte, mégakaryocyte]) génèrent des colonies qui deviendront des globules rouges, des plaquettes, des monocytes, des neutrophiles, des éosinophiles et des basophiles. La production est stimulée par des facteurs de croissance comme l'érythropoïétine pour les globules rouges, la thrombopoïétine pour les plaquettes, le G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*) pour les neutrophiles et l'interleukine-5 pour les éosinophiles. D'autres facteurs, par exemple le facteur de nécrose tumorale (TNF), inhibent l'hématopoïèse.

Les réticulocytes sont des globules rouges jeunes qui viennent d'être libérés de la moelle osseuse et qui contiennent encore de l'ARN. Ils sont plus grands que les globules rouges matures et représentent normalement 0,5 à 2,5 % du total des globules rouges circulants. La numération des réticulocytes permet l'évaluation de l'activité érythroïde dans la moelle osseuse ; normalement, leur nombre augmente après une hémorragie, une hémolyse et après traitement par des agents érythropoïétiques spécifiques en cas de déficience.

Anémie

La principale fonction physiologique de l'hémoglobine (Hb) est de transporter l'oxygène des poumons aux tissus. L'Hb est un tétramère composé de deux paires de chaînes polypeptidiques de globine : une paire de chaînes alpha et une paire de chaînes non alpha. Un groupe hème, composé d'une seule molécule de protoporphyrine IX contenant un seul ion ferreux (Fe^{2+}), est lié de façon covalente à un site spécifique de chaque chaîne de globine. Le fer héminique constitue le site d'oxygénation et de désoxygénation de l'Hb.

L'anémie est une diminution du taux d'Hb dans le sang en dessous des normes établies en fonction de l'âge et du sexe de l'individu. Une réduction du taux d'Hb est généralement accompagnée par une diminution du nombre de globules rouges (GR) et de l'hématocrite (Ht), même si une augmentation du volume plasmatique (par exemple en cas de splénomégalie massive) peut provoquer une anémie alors que le nombre de

L'essentiel pour la médecine générale
© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

GR et l'hématocrite restent normaux (anémie par dilution). Le tableau 5.1 indique les valeurs normales des paramètres sanguins, qui sont mesurés au moyen de compteurs de cellules automatisés dans le cadre des hémogrammes de routine.

Caractéristiques cliniques

Les symptômes dépendent de la sévérité et de la rapidité du développement de l'anémie. Une diminution très lente de l'Hb permet une compensation hémodynamique et une amplification de la capacité de transporter l'oxygène du sang ; les patients anémiques peuvent donc être asymptomatiques. En général, les personnes âgées tolèrent moins bien une anémie que les jeunes. Les symptômes, non spécifiques, sont notamment la fatigue, un malaise général et l'essoufflement. En cas d'athérome, l'anémie peut se manifester par une angine de poitrine ou une claudication intermittente. La peau et les muqueuses sont pâles, et l'auscultation révèle parfois un souffle systolique associé à la tachycardie. Une insuffisance cardiaque peut survenir chez les personnes âgées ou lorsque la fonction cardiaque est compromise.

Tableau 5.1. Valeurs sanguines normales chez l'adulte

	Homme	Femme
Hb (g/dl)	13,5–17,5	11,5–16
Ht (hématocrite, l/l)	0,4–0,54	0,37–0,47
Hématies (10^{12}/l)	4,5–6,0	3,9–5,0
VGM (fL)	80–96	
TCMH (pg)	27–32	
CCMH (g/dl)	32–36	
IDR (%)	11–15	
Leucocytes (10^9/l)	4,0–11,0	
Plaquettes (10^9/l)	150–400	
VS (mm/h)	< 20	
Réticulocytes	0,5–2,5 % (50–100 × 10^9/l)	

CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ; Hb : hémoglobine ; IDR : indice de distribution des globules rouges ou index d'anisocytose (une augmentation indique une plus grande variation dans la taille des globules rouges, certains étant plus grands et d'autres plus petits) ; TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine ; VGM : volume globulaire moyen des globules rouges ; VS : vitesse de sédimentation.

Classification des anémies

(tableau 5.2)

Les causes d'anémie sont classées sur la base de la taille des globules rouges. Les compteurs de cellules fournissent une valeur pour le volume globulaire moyen (VGM) fondée sur le comptage de millions de cellules. Cette classification est utile parce que le type d'anémie suggère les causes sous-jacentes et les examens complémentaires. Quelle qu'en soit la cause, une anémie chronique, dans la plupart des cas, ne nécessite pas de transfusion sanguine, et le traitement approprié, à moins d'une anémie grave, est le traitement de la cause sous-jacente.

Anémie microcytaire

Une microcytose reflète généralement une diminution de la teneur en Hb des GR ; elle est souvent associée à une réduction de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), ce qui donne un aspect hypochrome au frottis sanguin. Les causes d'anémie microcytaire sont énumérées dans le tableau 5.2 : les thalassémies mineures α ou β (voir plus loin) sont associées à une microcytose habituellement sans anémie.

Carence en fer

Le fer est nécessaire pour la formation de l'hème et la carence en fer est la cause la plus fréquente d'anémie dans le monde. Le régime alimentaire quotidien moyen dans les pays développés contient 15 à 20 mg de fer, bien que normalement 10 % seulement soient absorbés, principalement dans le duodénum. L'absorption intestinale régule la teneur en fer de l'organisme ; elle augmente sous l'effet de l'acidité gastrique, en cas de carence en fer ou d'amplification de l'érythropoïèse. L'élimination du fer est fixée à 1 mg/jour ; elle se produit par la desquamation des cellules cutanées et muqueuses

Tableau 5.2. Classification des anémies en fonction du volume globulaire moyen (VGM)

Petites cellules (microcytes) Faible VGM (< 80 fL)	Cellules de taille normale VGM normal	Grandes cellules (macrocytes) VGM (> 96 fL)
Carence en fer	Perte sanguine aiguë	Mégaloblastique
Anémie des maladies chroniques	Anémie des maladies chroniques	Carence en vitamine B_{12}
Thalassémie	Carences combinées, par exemple en fer et folate	Carence en folate
Anémie sidéroblastique	Infiltration/fibrose médullaire	Normoblastique
	Maladie endocrinienne	Alcool
	Anémies hémolytiques	↑ Réticulocytes, par exemple hémorragie, hémolyse
		Maladie du foie Hypothyroïdie Médicament, par exemple azathioprine

ainsi que par la sueur, l'urine et les selles. En raison de leurs règles, les femmes, avant la ménopause, sont souvent à la limite d'une carence en fer. On distingue deux formes de fer alimentaire.

- Le fer non héminique, contribution alimentaire principale, provient des céréales et des légumes. Le pH acide de l'estomac favorise sa dissolution et l'ion ferrique est réduit en ion ferreux par une ferriréductase de la bordure en brosse avant son transport à travers les cellules muqueuses.
- Le fer héminique est contenu dans l'hémoglobine et la myoglobine présentes dans la chair animale. Le fer héminique est mieux absorbé que le fer non héminique.

Dans le plasma, le fer est transporté par la transferrine, une protéine synthétisée dans le foie et normalement saturée en fer à environ un tiers de sa capacité (fig. 5.1). Le fer de l'organisme est présent surtout dans l'hémoglobine des précurseurs érythroïdes et des globules rouges, le reste étant stocké sous forme de ferritine et d'hémosidérine dans les hépatocytes, les muscles et les macrophages.

Causes de la carence en fer

Les causes de la carence en fer sont :

- les pertes de sang ;
- les besoins accrus, par exemple lors de la croissance ou d'une grossesse ;
- une diminution de l'absorption, par exemple en cas de maladie de l'intestin grêle ou après une gastrectomie ;
- un apport alimentaire insuffisant, ce qui est rare dans les pays développés.

La plupart des carences en fer sont dues aux pertes de sang, habituellement utérines ou gastro-intestinales. À l'échelle mondiale, l'ankylostomiase est une cause fréquente de perte de sang intestinale et de carence en fer. Chez les femmes en âge de procréer, les règles, la grossesse et l'allaitement contribuent à la carence en fer.

Caractéristiques cliniques

Les signes et symptômes sont les conséquences de l'anémie et de la diminution du fer dans les cellules épithéliales, ce qui rend les ongles et les cheveux cassants et cause une glossite atrophique et la perlèche.

Examens

- Numération cellulaire et frottis. Les globules rouges sont microcytaires (VGM < 80 fL) et hypochromes (TCMH < 27 pg) et varient de taille (anisocytose) ainsi que de forme (poïkilocytose).
- La ferritine sérique, qui reflète l'état des réserves de fer, est basse. Cependant, la ferritine est un réactif de phase aiguë et, en cas de

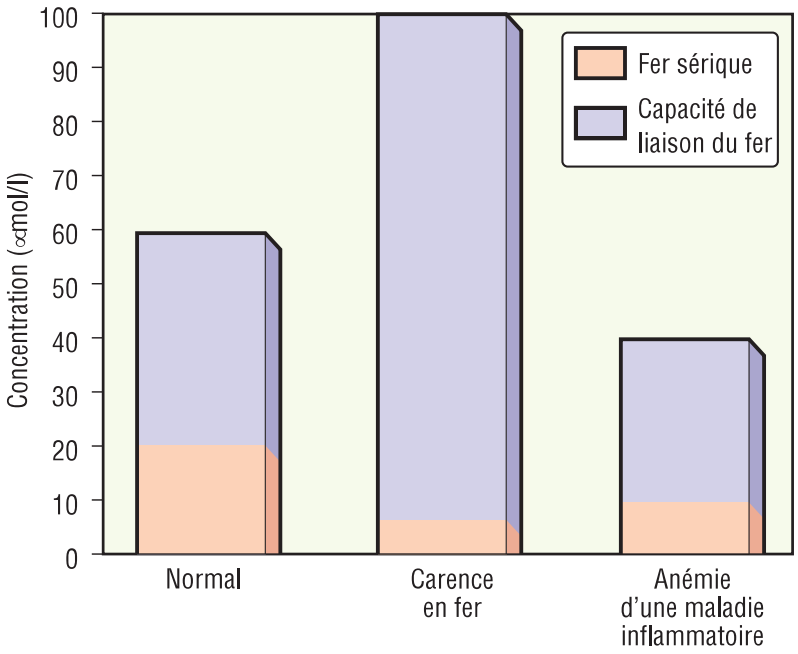


Figure 5.1. Fer sérique et capacité totale de liaison du fer (transferrine) chez des sujets normaux et chez des patients atteints d'anémie ferriprive ou d'anémie d'une maladie inflammatoire chronique.

maladies inflammatoires ou malignes, elle peut être dans les normes, alors que le patient est carencé en fer.

- Le fer sérique est faible et la capacité totale de fixation du fer (CTFF) est élevée, avec en conséquence un degré de saturation de la transferrine (fer sérique divisé par CTFF) < 19 % (fig. 5.1).
- La quantité de récepteur soluble de la transferrine dans le sérum augmente en cas de carence en fer.
- Un examen de la moelle osseuse n'est nécessaire que dans les cas compliqués; il montre une hyperplasie érythroïde et l'absence de fer.

La carence en fer est presque toujours la conséquence d'un saignement gastro-intestinal chronique, souvent occulte, chez les hommes et les femmes après la ménopause. Un examen plus approfondi de l'appareil gastro-intestinal est nécessaire pour déterminer la cause de la perte de sang. L'anémie ferriprive chez les femmes avant la ménopause est généralement le résultat de la perte de sang menstruel. Dans ce groupe, le seul examen nécessaire est la sérologie de la maladie cœliaque, et une endoscopie uniquement en présence de symptômes intestinaux ou d'antécédents familiaux de cancer colorectal (deux parents au premier degré ou un < 45 ans).

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel porte sur les autres causes d'anémie microcytaire/hypochrome (voir tableau 5.2).

Soins

- Trouver et traiter la cause sous-jacente.
- Le fer par voie orale, par exemple du sulfate ferreux ou du gluconate ferreux (voir en fin de chapitre). Une réponse au traitement du fer est caractérisée par une augmentation du nombre de réticulocytes suivie de celle du taux d'Hb au rythme hebdomadaire d'environ 1 g/dl jusqu'à ce que la concentration d'Hb soit redevenue normale.
- Une perfusion intraveineuse de fer ou une injection intramusculaire profonde est rarement nécessaire; elle n'est justifiée que lorsque les patients sont intolérants ou si la réponse au fer par voie orale est médiocre, par exemple en cas de malabsorption sévère.

Anémie des maladies chroniques

Cette anémie survient chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques, comme la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde, d'infections chroniques, comme la tuberculose, un cancer ou une maladie rénale chronique. L'anémie est normochrome, normocytaire ou microcytaire.

Les résultats de laboratoire caractéristiques sont un faible taux de fer sérique, une moindre capacité de fixation du fer sérique (fig. 5.1) et un taux sérique de ferritine augmenté ou normal. Les mécanismes exacts responsables de ces effets ne sont pas clairs; l'offre de fer de la moelle osseuse aux érythroblastes en développement serait moindre; la réponse à l'érythropoïétine à l'anémie serait inadéquate et la production hépatique d'hepcidine augmenterait. Ce petit peptide se lie à la protéine exportatrice du fer, la ferroportine, à la surface basolatérale des entérocytes duodénaux, provoquant ainsi son internalisation et sa dégradation. Le traitement de l'anémie des maladies chroniques est celui de la cause sous-jacente; parfois, on recourt à l'érythropoïétine recombinante.

Anémie sidéroblastique

L'anémie sidéroblastique est un trouble rare de la synthèse de l'hème caractérisé par une anémie réfractaire, avec des cellules hypochromes dans le sang et des sidéroblastes en couronne dans la moelle osseuse. Les sidéroblastes en couronne sont des érythroblastes avec du fer déposé dans les mitochondries; ils reflètent une diminution de l'utilisation du fer livré aux érythroblastes en développement. Cette anémie peut être héréditaire ou acquise (secondaire à une myélodysplasie, à l'excès d'alcool, au saturnisme, à l'isoniazide). Le traitement est de supprimer la cause; dans certains cas, l'anémie répond à la pyridoxine (vitamine B_6).

Anémie macrocytaire

La macrocytose est une augmentation anormale du volume moyen des globules rouges. Les anémies macrocytaires peuvent être réparties en types mégaloblastique et non mégaloblastique, selon l'aspect du myélogramme. En pratique, la macrocytose est habituellement étudiée sans le recours à un examen de la moelle osseuse. Les premiers examens sont les dosages de la vitamine B_{12} sérique et du folate érythrocytaire.

Anémie mégaloblastique

L'anémie mégaloblastique est caractérisée par la présence dans la moelle osseuse de globules rouges en développement, avec une maturation nucléaire retardée par rapport à celle du cytoplasme (*mégaloblastes*). Le mécanisme sous-jacent est une synthèse défectueuse de l'ADN, qui peut aussi affecter les globules blancs (les noyaux neutrophiles sont hypersegmentés; ils peuvent avoir jusqu'à six lobes) et causer parfois une leucopénie. Les plaquettes peuvent également être touchées, avec en conséquence une thrombopénie. La cause la plus fréquente de l'anémie mégaloblastique est la déficience en vitamine B_{12} ou en folate, qui sont tous deux nécessaires à la synthèse de l'ADN (tableau 5.2).

Carence en vitamine B_{12}

Les produits animaux (viande et produits laitiers) constituent la seule source alimentaire de vitamine B_{12} pour les humains. Le besoin journalier, qui est de 1 µg, est facilement couvert par une alimentation équilibrée occidentale, qui en fournit 50 à 30 µg par jour. La vitamine B_{12} est libérée des complexes protéiques des aliments par l'acide gastrique et la pepsine et se lie à une protéine porteuse provenant de la salive (de liaison « R »). La B_{12} est ensuite libérée par les enzymes pancréatiques et se lie au facteur intrinsèque, qui, avec les ions H^+, est sécrété par les cellules pariétales gastriques. Ce complexe passe dans l'iléon terminal, où la vitamine B_{12} est absorbée et transportée vers les tissus par le transporteur protéique, la transcobalamine II. La vitamine B_{12} est stockée dans le foie, où les réserves sont suffisantes pour 2 ans ou plus. Environ 1 % d'une dose orale de vitamine B_{12} est absorbée « passivement » sans avoir besoin de facteur intrinsèque, principalement à travers le duodénum et l'iléon. Le tableau 5.3 énumère les causes de carence en vitamine B_{12}.

Anémie pernicieuse

L'anémie pernicieuse est une maladie auto-immune responsable d'une gastrite atrophique (infiltration de lymphocytes et plasmocytes dans le fundus) avec perte des cellules pariétales et achlorhydrie; le facteur intrinsèque ne peut donc plus être produit et la vitamine B_{12} absorbée. Elle est la cause la plus fréquente de carence en vitamine B_{12} chez les adultes dans les pays occidentaux.

Épidémiologie

Cette maladie est fréquente chez les personnes âgées et de nombreux cas restent non diagnostiqués. Elle est plus fréquente chez les femmes et

Tableau 5.3. Causes de carence en vitamine B_{12}

Faible apport alimentaire
Végétaliens
Absorption réduite
Estomac
– Anémie pernicieuse – Gastrectomie – Déficit congénital du facteur intrinsèque
Intestin grêle
– Maladie iléale ou résection, par exemple maladie de Crohn – Maladie cœliaque – Sprue tropicale – Prolifération bactérienne – Bothriocéphale (*Diphyllobothrium latum*)
Utilisation anormale
Carence congénitale en transcobalamine II (rare)
Oxyde nitreux (inactive B_{12})

chez les personnes aux cheveux blonds et yeux bleus. Il existe une association avec d'autres maladies auto-immunes, en particulier celles de la thyroïde, la maladie d'Addison et le vitiligo.

Caractéristiques cliniques

L'apparition d'une anémie pernicieuse est insidieuse, les symptômes ne se manifestant que très progressivement. Il peut y avoir une glossite (langue rouge et douloureuse), une perlèche et un ictère modéré, causé par une dégradation excessive d'hémoglobine. Si le taux sérique de vitamine B_{12} tombe très bas, des fonctions neurologiques peuvent être altérées. Une polyneuropathie peut être causée par des lésions symétriques des nerfs périphériques et des colonnes postérieures et latérales de la moelle épinière (dégénérescence combinée subaiguë de la moelle épinière). Non traité, ce syndrome se manifeste par une faiblesse progressive, de l'ataxie et finalement une paraplégie. Un état démentiel et des troubles visuels dus à l'atrophie du nerf optique peuvent également survenir. L'incidence de cancer gastrique est plus élevée chez les patients atteints d'anémie pernicieuse que dans la population générale.

Examens en cas de carence en vitamine B12

- Numération cellulaire et frottis. L'anémie est macrocytaire (VGM souvent > 110 fL), les noyaux des neutrophiles sont hypersegmentés et, dans les cas graves, on constate une leucopénie et une thrombopénie.
- La vitamine B_{12} sérique est basse, souvent < 50 ng/l (normale > 160 ng/l).
- La teneur en folate des globules rouges peut être réduite parce que la vitamine B_{12} est nécessaire à la conversion du folate sérique en sa forme active intracellulaire.
- Autoanticorps sériques. Des anticorps contre les cellules pariétales (non spécifiques) sont présents dans 90 % des cas, et les anticorps dirigés contre le facteur intrinsèque (spécifiques pour le diagnostic) chez 50 % des patients atteints d'anémie pernicieuse.
- La bilirubine sérique peut être augmentée à la suite d'un excès de dégradation de l'hémoglobine, en raison d'une érythropoïèse défectueuse dans la moelle osseuse.
- Dans la plupart des cas, la cause ressort de l'anamnèse et la détection des autoanticorps. Un transit baryté pour l'examen de l'iléon terminal et des biopsies duodénales distales (pour la recherche d'une maladie cœliaque) peuvent être nécessaires chez certains patients.
- Un myélogramme montre une moelle osseuse hypercellulaire avec des changements mégaloblastiques. Dans les cas simples, il n'est pas nécessaire.

Diagnostic différentiel

Une carence en vitamine B_{12} doit être différenciée des autres causes d'anémie mégaloblastique, principalement la carence en folate, ce qui est rendu facile par les dosages de ces deux vitamines dans le sang. L'anémie pernicieuse doit être distinguée des autres causes de carence en vitamine B_{12} (tableau 5.3).

Soins

Le traitement consiste en injections intramusculaires d'hydroxocobalamine (vitamine B_{12}) ou en administration orale, 2 mg par jour.

Carence en folate

Le folate est présent dans les légumes verts et les abats comme le foie et les reins. Il est absorbé dans l'intestin grêle. L'exigence quotidienne pour le folate est de 100 à 200 µg et un régime normal équilibré en contient 200 à 300 µg. Les réserves de l'organisme sont suffisantes pour environ 4 mois, mais une carence en folate peut se développer beaucoup plus rapidement chez les patients qui en ingèrent peu ou qui en utilisent davantage, par exemple les patients en soins intensifs. La principale cause de carence en folate est un apport insuffisant, éventuellement combiné avec une utilisation excessive ou avec une malabsorption (tableau 5.4).

Caractéristiques cliniques

Les signes et symptômes sont les conséquences de l'anémie.

Examens

La concentration en folate dans les globules rouges est faible (normes, 160 à 640 µg/ml) ; elle est un reflet plus fidèle de la teneur tissulaire que le folate sérique, qui est aussi généralement diminué (normes 4,0 à 18 µg/l). Si l'anamnèse ne suggère pas une carence alimentaire comme étant la cause, d'autres investigations, comme une biopsie intestinale endoscopique, devraient être effectuées à la recherche d'une maladie intestinale.

Tableau 5.4. Causes de carence en folate

Ingestion trop faible	Age avancé, pauvreté, alcoolisme (aussi mauvaise utilisation), anorexie
Malabsorption	Maladie cœliaque, maladie de Crohn, sprue tropicale
Utilisation excessive	Physiologique : grossesse, allaitement, prématurité
	Pathologique : anémie hémolytique chronique, maladies malignes et inflammatoires, dialyse rénale
Médicaments	Phénytoïne, triméthoprime, sulfasalazine, méthotrexate

Soins

La cause sous-jacente doit être traitée et la carence corrigée par la prise orale d'acide folique, 5 mg par jour pendant 4 mois ; des doses quotidiennes plus élevées peuvent être nécessaires en cas de malabsorption. Dans une anémie mégaloblastique de cause indéterminée, l'acide folique seul ne doit pas être prescrit, car cela risque d'aggraver la neuropathie liée à la carence en vitamine B_{12}. À titre prophylactique, de l'acide folique est administré aux patients atteints d'hémolyse chronique (5 mg par semaine) et aux femmes enceintes.

Prévention des anomalies du tube neural par l'acide folique. Pour éviter un premier cas d'anomalie du tube neural, les femmes qui planifient une grossesse devraient prendre des suppléments de folate (au moins 400 µg/jour) avant la conception et pendant la grossesse. Des doses plus élevées (5 mg par jour) sont recommandées pour les mères qui ont déjà un enfant atteint d'une malformation du tube neural.

Diagnostic différentiel

Un VGM augmenté avec une macrocytose visible sur le frottis sanguin peut accompagner un myélogramme normoblastique plutôt que mégaloblastique (tableau 5.5). La cause la plus commune de macrocytose est l'excès d'alcool. Le mécanisme par lequel les globules rouges augmentent de volume dans chacune de ces affections est incertain ; dans certains cas, on pense qu'un dépôt de lipides altérés, ou en quantité excessive, sur les membranes des globules rouges pourrait être en cause.

Anémie causée par insuffisance médullaire (anémie aplasique)

L'anémie aplasique est définie comme une *pancytopénie* (insuffisance de tous les éléments cellulaires du sang) avec *hypocellularité* (aplasie) de la moelle osseuse. C'est une affection rare mais grave qui peut être héréditaire, mais est le plus souvent acquise. Le nombre de cellules souches pluripotentes est réduit,

Tableau 5.5. Causes de macrocytose autres que l'anémie mégaloblastique

Physiologiques
Grossesse
Nouveau-nés
Pathologiques
Alcoolisme
Maladie du foie
Réticulocytose
Hypothyroïdie
Troubles hématologiques :
– Syndrome myélodysplasique
– Anémie sidéroblastique
– Anémie aplasique
Médicaments :
– Hydroxycarbamide (hydroxyurée)
– Azathioprine
Agglutinines froides

et celles qui restent sont défectueuses ou sont la cible d'une réaction immunitaire, en sorte qu'elles sont incapables de repeupler la moelle osseuse. L'aplasie peut aussi ne toucher qu'une seule lignée cellulaire, par exemple celle des globules rouges.

Étiologie

L'anémie aplasique peut avoir diverses origines (tableau 5.6). De nombreux médicaments ont été mis en cause. Certains, comme les agents chimiothérapeutiques, ont un effet direct, prévisible et dépendant de la dose ; pour d'autres, comme le chloramphénicol, la phénytoïne et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le mécanisme est inconnu (idiosyncrasie).

Caractéristiques cliniques

Les symptômes sont les conséquences du manque de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes, à savoir anémie, susceptibilité accrue aux infections et saignements. Les manifestations fréquentes sont les ecchymoses, le saignement des gencives, les épistaxis et les infections buccales.

Examens

- L'hémogramme montre une pancytopénie avec des réticulocytes en faible proportion ou absents.
- Au myélogramme, la moelle est hypocellulaire avec multiplication des espaces graisseux.

Tableau 5.6. Causes d'anémie aplasique

Congénitales, par exemple anémie de Fanconi
Acquise idiopathique (67 % des cas)
Médicaments cytotoxiques, irradiation
Réaction médicamenteuse idiosyncrasique, par exemple phénytoïne
Produits chimiques : benzène, insecticides
Infections, par exemple VIH, hépatite, tuberculose
Hémoglobinurie nocturne paroxystique
Divers, par exemple grossesse

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel porte sur les autres causes de pancytopénie (tableau 5.7). Une biopsie de la moelle osseuse est essentielle pour l'évaluation de la cellularité de la moelle osseuse.

Soins

Le traitement comprend le retrait de l'agent en cause, des soins de soutien et certains traitements décrits ci-dessous. Les transfusions sanguines et les plaquettes sont utilisées avec prudence pour éviter une sensibilisation des candidats à une greffe de moelle osseuse. Les patients ayant une neutropénie sévère (polynucléaires neutrophiles < 500 cellules/µl) courent le risque d'infections graves bactériennes, mycotiques (par exemple *Candida* et *Aspergillus*) et virales (herpès). La fièvre chez un patient

Tableau 5.7. Causes de pancytopénie

Anémie aplasique (voir tableau 5.6)
Médicaments
Anémie mégaloblastique
Infiltration médullaire ou remplacement : lymphome, leucémie aiguë, myélome, cancer secondaire, myélofibrose
Hypersplénisme
Lupus érythémateux disséminé
Tuberculose disséminée
Hémoglobinurie nocturne paroxystique
Septicémie grave

neutropénique est une urgence médicale (encadré 5.1– Urgence).

L'évolution de l'anémie aplasique est très variable, allant d'une rémission rapide spontanée à une pancytopénie persistante de plus en plus grave, qui peut conduire à la mort par hémorragie ou infection. Les caractéristiques qui indiquent un mauvais pronostic sont : un nombre de neutrophiles < 0,5 × 10^9/l, de plaquettes < 20 × 10^9/l et de réticulocytes < 40 × 10^9/l.

Chez les patients qui ne guérissent pas spontanément, les options thérapeutiques sont les suivantes.

- Une greffe de moelle provenant d'un frère ou d'une sœur ayant des HLA (*human leucocyte antigen*) identiques est le traitement de choix pour les patients de moins de 40 ans.
- Une thérapie immunosuppressive avec des globulines antilymphocytaires et de la ciclosporine est appliquée pour les patients âgés de plus de 40 ans chez lesquels une greffe de moelle est contre-indiquée en raison du risque élevé de réaction du greffon contre l'hôte.

ENCADRÉ 5.1 – URGENCE

Évaluation et traitement d'une septicémie neutropénique suspecte

Il faut suspecter une septicémie chez un patient neutropénique (neutrophiles < 1 × 10^9/l) qui est fiévreux, qui montre des signes de confusion, qui est tachycarde, hypotendu, dyspnéique ou hypotherme.

Évaluation

- Anamnèse et examen physique, y compris les muqueuses, l'oropharynx (muguet, érythème ?), les sites chirurgicaux et les lignes intraveineuses

Examens

- Sang : hémogramme complet et formule leucocytaire, protéine C réactive, électrolytes, urée, biochimie hépatique, coagulation du sang, cultures
- Radiologie : radiographie thoracique. Il faut envisager des examens supplémentaires en cas de signes de localisation, par exemple une tomodensitométrie (TDM) de l'abdomen et du bassin
- Microbiologie : microscopie et culture du sang (comme ci-dessus) et prélèvement à partir des lignes centrales, des crachats, de l'urine et des selles en cas de diarrhée

Antibiotiques

- Demandez l'aide d'experts en microbiologie et en oncologie
- Commencez une antibiothérapie empirique par voie intraveineuse, par exemple pipéracilline et aminoside, pour couvrir les organismes à Gram négatif et *Pseudomonas*
- En cas de détérioration clinique, de persistance de la fièvre ou de suspicion d'une infection par *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), il faut ajouter la vancomycine
- Le traitement ultérieur est ajusté sur la base des germes identifiés et de l'évolution clinique
- Passer aux antibiotiques oraux lorsque le patient reste apyrexique pendant 48 heures et les poursuivre pendant 10 à 14 jours

Anémie hémolytique

Les anémies hémolytiques sont la conséquence d'une destruction accrue des globules rouges avec une réduction de leur durée de vie en circulation, qui est normalement de 120 jours. De manière compensatoire, l'activité médullaire augmente, ce qui se traduit par la libération prématurée de précurseurs érythrocytaires (réticulocytes, voir au début du chapitre).

La destruction des globules rouges peut être extravasculaire (au sein du système réticuloendothélial) ou intravasculaire (dans les vaisseaux sanguins). Dans la plupart des affections hémolytiques, la destruction des globules rouges est extravasculaire, et les cellules sont retirées de la circulation par les macrophages du système réticuloendothélial, en particulier dans la rate. Le tableau 5.8 énumère les causes de l'anémie hémolytique chez les adultes.

Lorsque les hématies sont dégradées dans la circulation, l'hémoglobine apparaît dans le plasma sous la forme oxydée, la méthémoglobine, qui se dissocie en globine et ferrihème. La liaison de celui-ci à l'albumine forme la *méthémalbumine*, qui peut être détectée dans le plasma (test de Schumm). L'hémoglobine libre se lie à l'haptoglobine plasmatique ; le complexe est rapidement éliminé par le foie, ce qui entraîne une réduction du taux plasmatique d'*haptoglobine*. L'hémoglobine non liée à l'haptoglobine traverse les glomérules rénaux et apparaît dans l'urine (*hémoglobinurie*). Certaines molécules sont cependant décomposées dans les cellules tubulaires rénales et se retrouvent dans les urines sous forme d'*hémosidérine*.

Tableau 5.8. Causes d'anémie hémolytique

Héréditaires	Acquises
Défectuosité membranaire des hématies – Sphérocytose héréditaire – Elliptocytose héréditaire	Immunitaires – Autoanticorps – Allo-immune – Anticorps induits par des médicaments
Anomalies de l'hémoglobine – Thalassémie – Drépanocytose	Non immunitaires – Hémoglobinurie nocturne paroxystique – Destruction mécanique : microangiopathique – Anémie hémolytique, valves cardiaques artificielles endommagées, hémoglobinurie de marche – Secondaire à une maladie systémique, par exemple insuffisance hépatique – Infections, par exemple paludisme – Médicaments/produits chimiques – Hypersplénisme
Défauts métaboliques – Déficit en G6PD – Déficit en pyruvate kinase – Déficit en pyrimidine kinase	

G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase.

La figure 5.2 montre la démarche diagnostique face à un cas suspect d'anémie hémolytique.

Anémies hémolytiques héréditaires

Les anémies hémolytiques héréditaires sont dues à des défauts dans un ou plusieurs composants de l'érythrocyte mature :

- membrane cellulaire ;
- hémoglobine ;
- machinerie métabolique du globule rouge.

Défectuosités membranaires

Sphérocytose héréditaire

C'est l'anémie hémolytique héréditaire la plus fréquente chez les Européens du nord ; elle est transmise de façon autosomique dominante. Un défaut dans la membrane des globules rouges provoque une augmentation de la perméabilité au sodium, les globules rouges deviennent sphériques, sont plus rigides et moins déformables que des globules rouges normaux ; ils sont détruits prématurément dans la rate. La cause la plus fréquente de la sphérocytose héréditaire est un déficit de la spectrine, une protéine entrant dans la structure membranaire des globules rouges.

Caractéristiques cliniques

La gravité varie ; certains porteurs sont asymptomatiques, alors que d'autres souffrent d'hémolyse grave avec anémie, ictère et splénomégalie. Comme dans de nombreuses anémies hémolytiques, le cours de la maladie peut passer par des crises hémolytiques, aplasiques et mégaloblastiques. L'anémie aplasique survient généralement après des infections, en particulier par le parvovirus B19, qui a un tropisme marqué pour les précurseurs de la lignée érythrocytaire, alors que l'anémie mégaloblastique est la conséquence de l'épuisement des réserves de folate par hyperactivité de la moelle osseuse. Une hémolyse chronique peut conduire à la formation de calculs biliaires pigmentés.

Examens

- L'hémogramme montre une réticulocytose et une anémie, qui est généralement bénigne.
- Le frottis révèle l'aspect sphérique des érythrocytes (ce qui s'observe également dans l'anémie hémolytique auto-immune) et les réticulocytes.

Le diagnostic est habituellement simple et posé sur la base des caractéristiques cliniques, des antécédents familiaux, des examens de laboratoire (comme ci-dessus) et par l'exclusion des autres causes d'anémie hémolytique, notamment l'anémie hémolytique auto-immune.

Soins

La splénectomie est indiquée dans tous les cas, sauf les plus bénins. L'intervention est habituellement reportée après l'enfance afin de minimiser le risque d'infection grave (voir « Splénectomie » plus loin).

Elliptocytose héréditaire

L'elliptocytose héréditaire est similaire à la sphérocytose, mais les globules rouges sont de forme elliptique. Elle est cliniquement plus bénigne et ne nécessite généralement pas une splénectomie.

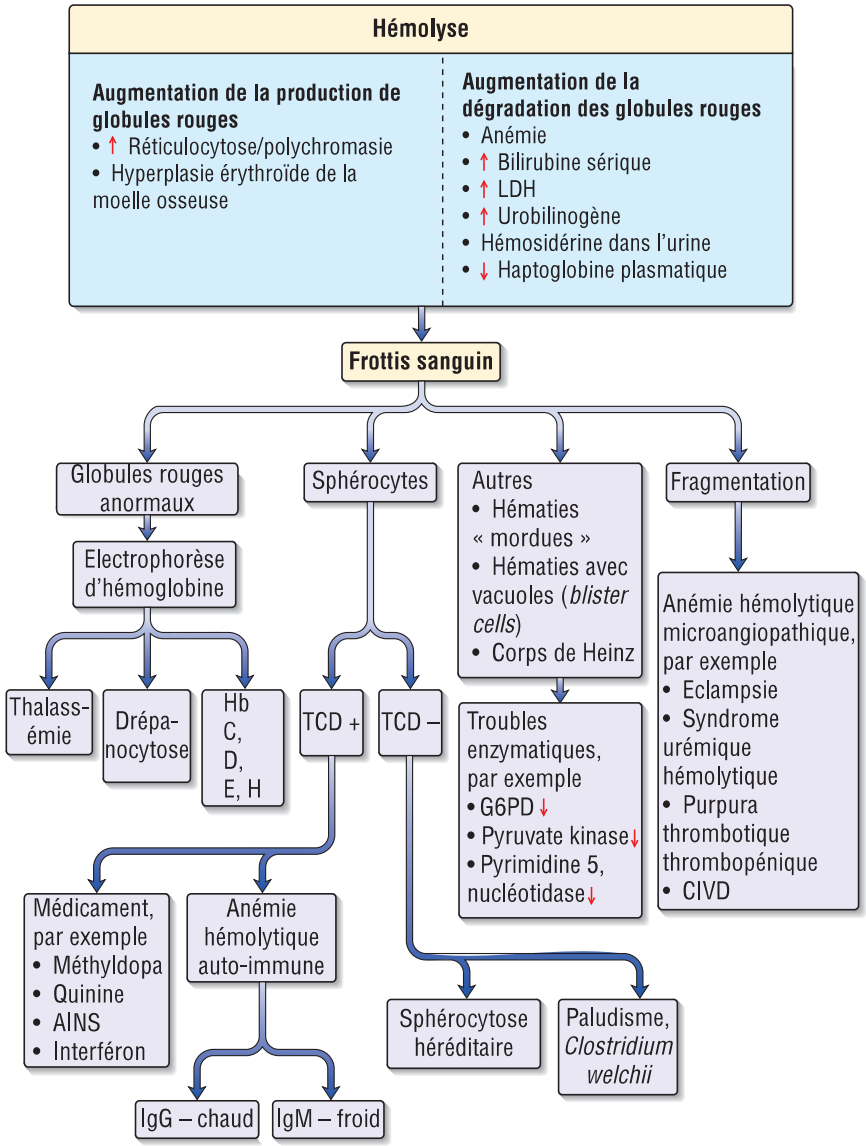


Figure 5.2. Démarche diagnostique en cas de soupçon d'anémie hémolytique.
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase ; LDH : lactate déshydrogénase ; TCD : test de Coombs direct.

Anomalies de l'hémoglobine

L'Hb adulte normale est constituée de l'hème et de deux chaînes polypeptidiques des globines, α et β. Les hémoglobinopathies peuvent être classés en deux sous-groupes, l'anomalie portant sur la *production* ou la *structure* des chaînes polypeptidiques (tableau 5.9).

Thalassémie

Dans l'Hb normale, la production de chaînes α et β est équilibrée (1 : 1). Les thalassémies sont causées par un ou plusieurs défauts géniques, aboutissant à une réduction de la production d'une ou de plusieurs chaînes de globine. La production déséquilibrée conduit à la précipitation des chaînes de globine dans les globules rouges ou leurs précurseurs. Il en résulte des dommages cellulaires, la mort de précurseurs érythrocytaires dans la moelle osseuse (érythropoïèse inefficace) et de l'hémolyse. Les thalassémies touchent les gens partout dans le monde. Il existe deux types principaux :

- thalassémie α : synthèse de la chaîne α réduite ;
- thalassémie β : synthèse de la chaîne β réduite.

Thalassémie β

Dans la thalassémie β homozygote, la production faible ou nulle de la chaîne β conduit à un excès de chaînes α. Celles-ci se combinent avec les chaînes δ et γ, conduisant à une augmentation de l'Hb

Tableau 5.9. Types d'hémoglobine

	Hémoglobine	Structure	Commentaire
Normale	A	$\alpha_2\beta_2$	97 % de l'hémoglobine adulte
	A2	$\alpha_2\delta_2$	2 % de l'hémoglobine adulte ; élevée dans la β-thalassémie
	F	$\alpha_2\gamma_2$	Hémoglobine normale chez le fœtus du 3e au 9e mois ; augmentée dans la β-thalassémie
Production anormale d'une chaîne	H	β_4	Trouvée dans l'α-thalassémie, biologiquement inutile
	Barts	γ_4	Trouvée dans l'α-thalassémie, biologiquement inutile
Structure anormale d'une chaîne	S	$\alpha_2\beta_2$	Substitution de l'acide glutamique en position 6 de la chaîne β par la valine
	C	$\alpha_2\beta_2$	Substitution de l'acide glutamique en position 6 de la chaîne β par la lysine

A_2 et de l'Hb F. Il existe trois principales formes cliniques de thalassémie β.

- *Thalassémie β mineure (trait).* C'est l'état de porteur hétérozygote asymptomatique. L'anémie est légère ou absente, le VGM et la TCMH sont faibles. Les réserves de fer sont intactes et le taux de ferritine sérique est normal.
- *Thalassémie β intermédiaire.* Les patients ont une anémie modérée (Hb 7 à 10 g/dl) et n'ont pas besoin de transfusions sanguines régulières. Les manifestations cliniques sont une splénomégalie, des déformations osseuses, des ulcères de jambe et des calculs biliaires. La cause serait une combinaison de thalassémies homozygotes β et α.
- *Thalassémie β majeure (thalassémie β homozygote).* Une anémie sévère (anémie de Cooley) se manifeste dès la première année de vie avec un retard staturopondéral et des infections récurrentes. L'hypertrophie de la moelle osseuse inefficace entraîne des anomalies osseuses : le faciès thalassémique, avec un maxillaire élargi et les os frontaux et pariétaux proéminents. La reprise de l'hématopoïèse dans la rate et le foie (hématopoïèse extramédullaire), les sites principaux d'érythropoïèse durant la vie fœtale, conduit à une hépatosplénomégalie.

Examens

Dans la maladie homozygote, l'hémogramme et le frottis montrent une anémie hypochrome et microcytaire et une augmentation du nombre de réticulocytes et d'hématies nucléées dans la circulation.

Le diagnostic repose sur l'électrophorèse de l'hémoglobine, qui montre une augmentation de l'Hb F et l'absence ou une forte réduction de l'Hb A.

Soins

Chez les patients homozygotes, le traitement repose sur les transfusions sanguines, visant à maintenir l'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl, supprimant ainsi une érythropoïèse inefficace, empêchant des anomalies osseuses et permettant un développement normal. La surcharge en fer due à des transfusions sanguines répétées peut conduire à des lésions des glandes endocrines, du foie, du pancréas et du cœur, et à la mort par insuffisance cardiaque dans la deuxième décennie. Le traitement par un agent chélateur du fer (desferrioxamine sous-cutanée, défériprone ou déférasirox par orale) diminue la surcharge. L'acide ascorbique, 200 mg par jour, est également prescrit, car il augmente l'excrétion urinaire du fer en réponse à la desferrioxamine. La greffe de moelle a été utilisée dans certains cas de thalassémie.

Thalassémie α

Les manifestations cliniques de cette maladie varient d'une anémie légère avec microcytose à un état grave incompatible avec la vie. Il y a quatre gènes de globine α par cellule. La gravité dépend de la suppression d'un, de deux, trois ou quatre de ces gènes, et donc de la production partielle ou complètement absente de la chaîne. Dans la forme la plus grave, la globine α (Hb Barts) est totalement absente, ce qui entraîne la mort du fœtus (anasarque fœtale).

Diagnostic prénatal des anomalies de l'hémoglobine

Une analyse de l'ADN pratiquée sur des échantillons de villosités choriales prélevés au cours du premier trimestre, ou un test sur le sang du cordon ombilical au cours du deuxième trimestre, permet la mise en évidence d'anomalies graves de l'hémoglobine chez un fœtus. En cas de résultat positif, il faut proposer l'interruption de la grossesse. Cet examen est indiqué si un test prénatal chez la mère a révélé une anomalie de l'hémoglobine et si le père est également affecté.

Drépanocytose

La drépanocytose est un ensemble d'affections liées à des mutations de la globine β (tableau 5.9). Le gène β de la drépanocytose est largement répandu dans toute l'Afrique (25 % sont porteurs du gène), l'Inde, le Moyen-Orient et les pays méditerranéens. Chez les sujets homozygotes (*anémie falciforme*), les deux gènes sont anormaux (Hb SS), alors qu'à l'état hétérozygote (*trait drépanocytaire*, Hb AS), un seul chromosome est porteur du gène anormal. La transmission du gène *HbS* d'un parent et de l'*HbC* de l'autre est à la base d'une drépanocytose Hb SC, plus bénigne que l'anémie falciforme, mais qui se complique plus souvent de thromboses.

À l'état désoxygéné, les molécules d'Hb S sont insolubles et polymérisent. Il en résulte une rigidité accrue des globules rouges, provoquant la déformation caractéristique en faucilles (fig. 5.3). Cette falciformation a comme conséquences :

- une destruction prématurée des globules rouges (hémolyse) ;
- une obstruction de la microcirculation (vaso-occlusion), conduisant à l'infarctus du tissu.

La falciformation est précipitée par l'hypoxie, la déshydratation, l'infection et le froid.

Anémie falciforme

Caractéristiques cliniques

Comme la production d'Hb F est normale, la maladie ne se manifeste en général qu'après d'âge d'environ 6 mois, au moment où l'Hb F a diminué pour atteindre le taux normal de l'adulte. La variabilité phénotypique est extrême, certains patients n'ayant peu ou aucun symptôme, alors que d'autres souffrent de crises récurrentes et ont une espérance de vie nettement réduite.

Vaso-occlusion

Au cours de la petite enfance, des douleurs aiguës dans les mains et les pieds (dactylite) sont dues à l'occlusion des petits vaisseaux et à une nécrose avasculaire de la moelle osseuse. Chez l'adulte, la douleur osseuse est le plus souvent localisée dans les os longs, les côtes, les vertèbres et le bassin. Les attaques peuvent être quotidiennes ou ne survenir qu'une fois par an.

Anémie

La plupart des patients ont une Hb qui varie peu, de 6 à 8 g/dl, avec un nombre de réticulocytes élevé (10 à 20 %). Souvent, ils n'ont pas de symptômes d'anémie car l'Hb S libère de l'oxygène vers les tissus plus facilement que l'Hb normale. Une chute rapide de l'Hb peut survenir dans les circonstances suivantes :

- séquestration splénique. La rate est gorgée de globules rouges, ce qui entraîne une chute grave de la teneur en Hb et une augmentation de volume rapide de la rate. Une séquestration hépatique est également possible ;
- une aplasie médullaire souvent due au parvovirus B19, qui détruit les précurseurs des érythrocytes ;
- d'autres causes d'hémolyse, comme certains médicaments ou une infection aiguë.

Problèmes à long terme

La nécrose avasculaire a comme conséquence, chez les enfants, le raccourcissement et la déformation des os. Les autres complications de la vaso-occlusion sont l'atrophie splénique (ce qui prédispose à l'infection par le pneumocoque, les salmonelles et par *Haemophilus*), l'ischémie rétinienne, qui peut occasionner une rétinopathie proliférative et une perte visuelle, et un infarctus cérébral, cause de divers troubles neurologiques. Une échographie-Doppler transcrânienne mesure la vitesse moyenne du flux sanguin dans les grands vaisseaux intracrâniens et permet de dépister les patients à risque élevé d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de les faire bénéficier d'une transfusion prophylactique. Une séquestration de globules rouges dans les corps caverneux

est cause de priapisme (érection douloureuse prolongée) puis d'impuissance. L'hémolyse chronique est associée à une formation accrue de calculs biliaires pigmentés. Les autres complications de la drépanocytose sont une maladie rénale chronique, des ulcères, une ostéomyélite, de l'hypertension pulmonaire et un syndrome thoracique aigu. Ce dernier est une urgence médicale, caractérisée par de la fièvre, de la toux, de la dyspnée et des infiltrats pulmonaires visibles à la radiographie du thorax. Il est causé par une infection, une embolie graisseuse à partir de la moelle osseuse nécrotique ou par un infarctus pulmonaire dû à la séquestration des cellules falciformes.

Examens

La drépanocytose est diagnostiquée par dépistage chez le nouveau-né (sur le sang de cordon ou le sang recueilli par piqûre au talon), chez le fœtus de couples à risque à l'occasion du diagnostic prénatal, et chez les enfants et les adultes provenant de zones à haut risque avant de subir une intervention chirurgicale. En Afrique, chez de nombreux patients, le diagnostic est encore posé uniquement quand ils présentent des complications.

- Hémogramme. Le taux d'Hb (6 à 8 g/dl) est faible et le nombre de réticulocytes élevé.
- Le frottis sanguin montre des érythrocytes falciformes (fig. 5.3).

Le diagnostic repose sur l'électrophorèse de l'Hb ; elle montre 80 à 95 % d'Hb SS et l'absence d'Hb A. En outre, la falciformation peut être induite in vitro par le dithionite de sodium.

Soins

Les facteurs précipitants doivent être évités ou traités rapidement. Quand l'anémie est supportable, les transfusions ne seront pas systématiques. En cas d'hémolyse, de l'acide folique doit être prescrit. Les vaccins contre les pneumocoques et la grippe sont nécessaires, ainsi que la prise quotidienne de pénicilline, 500 mg par voie orale.

La plupart des patients victimes d'une crise douloureuse sont traités chez eux, mais une hospitalisation est nécessaire quand la douleur n'est pas contrôlée par des analgésiques non opiacés comme le paracétamol ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou si des complications surviennent (tableau 5.10). De nombreux patients sont porteurs d'une fiche décrivant leur régime analgésique idéal. L'encadré 5.2–Urgence résume le traitement d'une crise douloureuse de drépanocytose.

Les transfusions sanguines ne sont administrées que dans certaines situations, notamment après un accident ischémique transitoire, un AVC, un syndrome thoracique aigu, une crise de séquestration splénique, des crises aplasiques, avant une opération et pendant la grossesse.

L'hydroxycarbamide (hydroxyurée), qui augmente la concentration d'hémoglobine fœtale, est utilisée chez certains patients souffrant de crises douloureuses récurrentes. Chez certains patients gravement atteints, il faudra recourir à une greffe de moelle osseuse provenant d'un frère ou d'une sœur dont les HLA sont compatibles.

Figure 5.3. Cellules falciformes (flèche) et cellules cibles (cellules en forme de chapeau mexicain).

Tableau 5.10. Complications nécessitant une hospitalisation

Douleur – non contrôlée par des analgésiques non opiacés
Articulations douloureuses et gonflées
Syndrome thoracique aigu de la drépanocytose ou pneumonie
Falciformation mésentérique avec ischémie intestinale
Séquestration splénique ou hépatique
Trouble du système nerveux central
Cholécystite (calculs pigmentaires)
Arythmies cardiaques
Nécrose papillaire rénale entraînant des coliques ou une forte hématurie
Hyphéma (couche de cellules rouges dans la chambre antérieure de l'œil) ou décollement de la rétine
Priapisme

ENCADRÉ 5.2 – URGENCE

Traitement d'une crise douloureuse aiguë drépanocytaire chez des adultes n'ayant jamais pris d'opioïdes

- **Analgésie**
  – Morphine/diamorphine 0,1 mg/kg IV/SC toutes les 20 minutes jusqu'à ce que la douleur soit contrôlée, puis 0,05–0,1 mg/kg IV/SC/PO toutes les 2 à 4 heures. Envisager une analgésie autocontrôlée
  – Effets secondaires de la morphine : nausées, dépression respiratoire et hypotension
  – Donner un analgésique adjuvant non opioïde : paracétamol, ibuprofène, diclofénac
- **Prescrire** des laxatifs régulièrement et, si nécessaire, d'autres adjuvants :
  – Laxatifs : lactulose 10 ml deux fois par jour, séné 2–4 comprimés par jour
  – Anti-prurit : hydroxyzine 25 mg deux fois par jour
  – Antiémétiques : cyclizine 50 mg trois fois par jour
  – Anxiolytique : halopéridol 1–3 mg par voie orale/IM selon les besoins
- **Oxygène**, 60 % par masque facial si la saturation artérielle en oxygène < 95 %
- **Réhydratation**, encourager la prise orale de liquides 60 ml/kg/24 heures. Si l'apport oral est insuffisant, il faut administrer des liquides par voie IV ou nasogastrique
- **Examens** chez tous les patients : numération formule sanguine, réticulocytes, urée et électrolytes – répétition quotidienne. Chez d'autres, selon les circonstances cliniques : biochimie hépatique, cultures de sang et d'urine, radiographie thoracique, gaz du sang artériel (si saturations < 95 %), échographie abdominale
- **Surveiller** la douleur, la sédation, les signes vitaux, la fréquence respiratoire et les saturations en oxygène toutes les 30 minutes jusqu'à ce que la douleur soit contrôlée et stable, puis toutes les 2 heures
- **Examen quotidien** : le système respiratoire pour le syndrome thoracique aigu, et l'abdomen pour une augmentation de volume du foie ou de la rate qui pourrait indiquer une crise de séquestration

Trait drépanocytaire

Chez les hétérozygotes, l'Hb AS, l'hémogramme et le frottis sanguin sont normaux. Des symptômes peuvent ne se manifester que dans des circonstances hypoxiques extrêmes, comme un vol dans un avion non pressurisé.

Troubles métaboliques des globules rouges

Diverses déficiences enzymatiques des globules rouges peuvent causer une anémie hémolytique, la plus fréquente étant celle de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

La G6PD est une enzyme essentielle dans le shunt hexose monophosphate, qui maintient le glutathion à l'état réduit. Le glutathion protège le globule rouge des agressions oxydatives. Le déficit en G6PD est un trait lié à l'X, commun et hétérogène, trouvé principalement dans les populations d'Afrique orientale, des régions méditerranéennes et du Moyen-Orient.

Le déficit en G6PD provoque un ictère néonatal, une anémie hémolytique chronique et une hémolyse aiguë provoquée par l'ingestion de fèves et de divers médicaments courants tels que la quinine, les sulfamides, les quinolones et la nitrofurantoïne. Le diagnostic repose sur le dosage direct de l'enzyme dans les globules rouges. Si nécessaire, les seules mesures thérapeutiques sont d'éviter les facteurs déclenchants et de recourir à une transfusion.

Anémie hémolytique acquise

Anémie hémolytique auto-immune

L'anémie hémolytique acquise est due à la lyse des globules rouges par des autoanticorps dirigés contre des antigènes érythrocytaires. On distingue les anémies hémolytiques à *anticorps chauds* ou à *anticorps froids* selon la température de réaction optimale des anticorps (tableau 5.11). Ceux-ci, de nature IgG ou IgM, en se liant aux globules rouges, provoquent une hémolyse extravasculaire par séquestration dans la rate ou hémolyse intravasculaire par activation du complément. Les anémies hémolytiques auto-immunes sont diagnostiquées sur la base du test de Coombs direct, qui met en évidence les anticorps ou des composants du complément attachés à la surface des globules rouges. Les hématies du patient sont

incubées avec un antisérum ou des anticorps monoclonaux spécifiques des diverses immunoglobulines ou du troisième composant du complément (C3d). Ces réactifs déclenchent alors l'agglutination des globules rouges si ceux-ci sont couverts d'anticorps ou de complément.

Anémie hémolytique à autoanticorps chauds

Caractéristiques cliniques

Cette anémie survient à tout âge dans les deux sexes, avec un tableau clinique variable, allant d'une hémolyse bénigne à une anémie parfois mortelle. Elle peut être primaire ou secondaire (tableau 5.11).

Examens

Le diagnostic est fondé sur le constat d'une hémolyse et le résultat du test de Coombs direct.

Soins

Les corticoïdes à forte dose (par exemple la prednisolone à 1 mg/kg par jour) induisent une rémission dans 80 % des cas. La splénectomie est utile chez les patients qui ne répondent pas aux corticoïdes. Parfois, des médicaments immunosuppresseurs tels que l'azathioprine et le rituximab sont bénéfiques.

Anémie hémolytique à autoanticorps froids

Caractéristiques cliniques

Dans les zones périphériques et froides de l'organisme, les anticorps IgM (agglutinines froides) se lient aux globules rouges, les agglutinent et provoquent leur lyse en activant le complément (hémolyse intravasculaire). Alors que des agglutinines froides ne sont produites normalement qu'en quantité insignifiante, elles le sont davantage après des infections impliquant des mycoplasmes ou le virus d'Epstein-Barr, ce qui peut causer une hémolyse transitoire. Une forme chronique idiopathique peut survenir chez les personnes âgées, déclenchant une hémolyse récurrente et de la cyanose dans les extrémités.

Examens

Outre les signes d'hémolyse, le test de Coombs direct est positif. L'examen du frottis sanguin à température ambiante montre des globules rouges agglutinés.

Soins

Les soins consistent à traiter l'affection sous-jacente et le patient doit éviter l'exposition au froid.

Tableau 5.11. Caractéristiques de l'anémie hémolytique auto-immune

	Chaud	Froid
Température à laquelle les anticorps se fixent le mieux aux GR	37 °C	< 37 °C
Type d'anticorps	IgG	IgM
Test de Coombs direct	Fortement positif	Positif
Affection primaire	Idiopathique	Idiopathique
Causes secondaires	Syndromes auto-immuns, par exemple LED	Infections, par exemple *Mycoplasma* spp. Mononucléose infectieuse
	Lymphomes	Lymphomes
	Leucémie lymphoïde chronique	Paroxystique au froid
	Carcinomes	Hémoglobinurie (rare)
	Nombreux médicaments, par exemple méthyldopa	

GR : globules rouges ; LED : lupus érythémateux disséminé.

Hémolyse induite par des médicaments

Deux types de mécanismes ont été identifiés.

- Dans la forme la plus courante, le médicament peut se lier à des composants membranaires des globules rouges et jouer le rôle d'haptène, le complexe devenant ainsi la cible d'anticorps. L'activation du complément déclenche alors une forte hémolyse intravasculaire. L'arrêt du médicament guérit immédiatement l'affection.
- Le médicament peut provoquer une modification subtile d'un composant de la membrane des globules rouges, le rendant antigénique. L'hémolyse extravasculaire peut avoir une longue évolution clinique.

Il est probable que les mécanismes de l'anémie hémolytique induite par un médicament s'appliquent aussi à la thrombopénie et à la neutropénie d'origine médicamenteuse.

Anémie hémolytique non immunitaire

Hémoglobinurie nocturne paroxystique

Cette affection est liée à l'incapacité de produire du glycosylphosphatidylinositol (GPI) nécessaire à l'ancrage de diverses protéines à la membrane cellulaire. Un déficit de certaines de ces protéines, CD59 (MIRL, *membrane inhibitor of reactive lysis*) et CD55 (DAF, *decay-accelerating factor*), rend le globule rouge extrêmement sensible à l'action hémolytique du complément. Les manifestations cliniques de cette maladie rare sont liées à des anomalies dans la fonction hématopoïétique, associées à des accès d'hémolyse intravasculaire, à des thromboses veineuses ainsi qu'à une aplasie médullaire. L'affection peut évoluer vers une myélodysplasie et une leucémie aiguë. L'hémoglobinurie nocturne paroxystique devrait être envisagée chez tout patient présentant une hémolyse chronique ou épisodique. Le diagnostic repose sur la cytométrie en flux, qui montre l'absence des protéines ancrées par du GPI sur les cellules hématopoïétiques. Le traitement est symptomatique, mais on peut aussi recourir à l'éculizumab, un anticorps monoclonal spécifique du composant C5 du complément ; il empêche ainsi son activation et réduit l'hémolyse. La greffe de moelle s'est avérée efficace chez des patients sélectionnés.

Anémie hémolytique mécanique

Les globules rouges circulants peuvent être lésés par des traumatismes physiques. En voici trois exemples.

- Des prothèses valvulaires cardiaques peuvent endommager les globules rouges lors de leur passage à travers le cœur.
- Hémoglobinurie de marche : les globules rouges passant dans les pieds sont lésés par les microtraumatismes d'une marche prolongée.
- Hémolyse microangiopathique : les globules rouges sont fragmentés en cas de microcirculation anormale causée par une hypertension maligne, un syndrome hémolytique et urémique ou une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Syndromes myéloprolifératifs

Dans ces troubles, une, ou plusieurs, lignée cellulaire, érythroïde, myéloïde ou mégacaryocytaire, prolifère dans la moelle osseuse de manière clonale et incontrôlée. Les syndromes myéloprolifératifs comprennent la polyglobulie vraie, la thrombocytémie essentielle, la myélofibrose (toutes liées à une mutation du gène *JAK-2* (*JAnus Kinase-2*) et la leucémie myéloïde chronique. Ces affections sont regroupées, car il peut y avoir une transition de l'une à l'autre ; par exemple la polyglobulie vraie peut conduire à une myélofibrose ; elles peuvent aussi se transformer en leucémie aiguë. Elles surviennent principalement chez les personnes d'âge moyen ou avancé. Elles diffèrent des leucémies aiguës, qui sont également des proliférations clonales d'une lignée cellulaire unique, caractérisées aussi par une différenciation cellulaire anormale, mais en plus par l'accumulation progressive de cellules immatures.

Polyglobulie

La polyglobulie est définie comme une augmentation de l'Hb, de l'hématocrite ou du nombre d'hématies. Ces mesures sont toutes des concentrations et dépendent donc directement du volume

de plasma ainsi que de la masse des globules rouges. La production de globules rouges par la moelle osseuse est normalement régulée par l'érythropoïétine, une hormone produite par les reins. Cette production est stimulée par l'hypoxie tissulaire.

Dans la *polyglobulie absolue*, la masse des globules rouges est augmentée. La polyglobulie primitive est due à une mutation acquise ou héréditaire, conduisant à une anomalie des progéniteurs des globules rouges. Elle comprend la polyglobulie vraie et de rares variantes familiales. La polyglobulie secondaire est causée par l'érythropoïétine, produite en abondance à la suite d'une hypoxie chronique, ou par une tumeur (fig. 5.4).

La *polyglobulie relative ou apparente* (syndrome de Gaisböck), qui se développe chez des hommes obèses et d'âge moyen, est associée au tabagisme, à une consommation accrue d'alcool et à l'hypertension. L'hématocrite est normal, mais le volume plasmatique est diminué.

Polyglobulie vraie ou maladie de Vaquez

La polyglobulie (ou polycythémie) vraie est la prolifération excessive d'une cellule progénitrice hématopoïétique unique aboutissant à un nombre anormalement élevé de globules rouges, et à une augmentation variable des plaquettes et des cellules myéloïdes. Plus de 95 % des patients ont une mutation de la tyrosine kinase, *JAK-2*, qui joue un rôle pivot dans la prolifération et la survie cellulaires. À la suite de la mutation, l'enzyme reste continuellement active.

Caractéristiques cliniques

Les signes et symptômes sont le résultat d'une hypervolémie et d'une hyperviscosité. Les symptômes typiques sont : céphalées, vertiges, acouphènes, troubles visuels, angor, claudication intermittente, prurit et thromboses veineuses. Les signes physiques comprennent un aspect pléthorique et une hépatosplénomégalie due à une hématopoïèse extramédullaire. La splénomégalie, si elle est présente, distingue de manière fiable la polyglobulie vraie de la forme secondaire. Le risque d'hémorragie est accru en raison du caractère friable du bouton hémostatique. La production accrue d'acide urique à la suite du renouvellement cellulaire rapide prédispose aux crises de goutte.

Examens

Un hémogramme montrant une augmentation du nombre de globules blancs et des plaquettes est évocateur de polyglobulie vraie, par opposition à d'autres causes de polyglobulie. Le diagnostic repose sur l'augmentation du volume des globules rouges (en

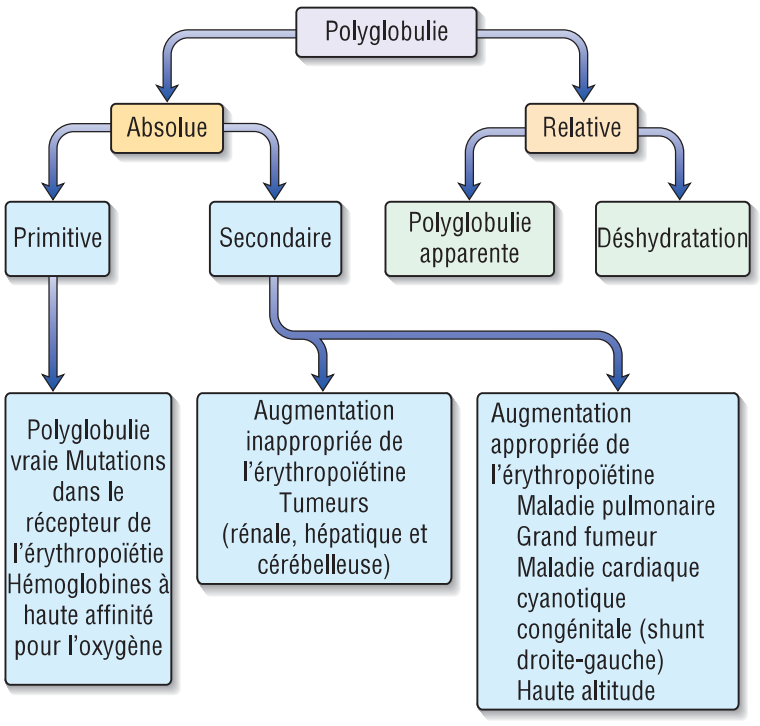


Figure 5.4. Les causes de polyglobulie.

général, Hb > 18,5 g/dl chez les hommes et > 16,5 g/dl chez les femmes) et sur la mise en évidence de la mutation gain de fonction de *JAK-2* (par exemple V617F) associée à l'une des observations suivantes :

- hyperplasie érythroïde, avec augmentation du nombre de mégacaryocytes et de granulocytes à l'examen de moelle osseuse ;
- taux d'érythropoïétine sérique inférieur à la normale :
- formation de colonies érythroïdes in vitro en l'absence d'érythropoïétine exogène.

Soins

Comme il n'existe aucun remède, les soins sont empiriques. Ils veillent à maintenir un hémogramme normal et à prévenir les complications, particulièrement les hémorragies et les thromboses.

- Les saignées doivent maintenir l'hématocrite < 0,45 l/l. Au rythme par exemple de 3 par mois, elles peuvent constituer le seul traitement nécessaire pour de nombreux patients.
- L'hydroxycarbamide (hydroxyurée) et le busulfan sont utilisés pour réduire le nombre de plaquettes.
- Pour les patients sujets aux thromboses récurrentes, l'aspirine à faible dose peut être ajoutée aux médicaments mentionnés ci-dessus.
- Le phosphore radioactif (^{32}P) est réservé aux patients de plus de 70 ans, car il peut favoriser une transformation leucémique.
- Pour abaisser le taux d'acide urique, on peut recourir à l'allopurinol.

Polyglobulie secondaire

Le tableau clinique d'une polyglobulie secondaire est semblable à celui de la forme primitive, mais le nombre de globules blancs et de plaquettes est habituellement normal et la rate n'est pas agrandie. En cas de tumeur productrice d'érythropoïétine, la résection éliminera la cause première de la maladie. Chez les patients hypoxiques, l'oxygénothérapie (voir chap. 11) peut réduire le taux d'hémoglobine, et une saignée de petit volume (400 ml) peut aider ceux qui souffrent de symptômes graves. Arrêter de fumer doit faire partie des recommandations.

Thrombocytémie essentielle

Ces patients ont une quantité normale d'hémoglobine et de globules blancs, mais un nombre de plaquettes élevé. De plus, celles-ci ont une taille et une fonction anormales. La maladie peut se manifester par des saignements ou une thrombose. Le diagnostic différentiel porte sur les autres causes d'augmentation du nombre de plaquettes et les autres syndromes myéloprolifératifs (tableau 5.12). Aucun test de référence n'est disponible, mais en général, le diagnostic de thrombocytémie essentielle repose sur un nombre de plaquettes > 1 000 × 10^9/l, chez une personne par ailleurs en bonne santé. Le busulfan, l'hydroxycarbamide (hydroxyurée), l'anagrélide ou l'interféron alpha sont utilisés pour réduire la production de plaquettes.

Myélofibrose (myélosclérose)

La myélofibrose est caractérisée par la prolifération de cellules souches hématopoïétiques associée à une fibrose médullaire (des précurseurs anormaux des mégacaryocytes libèrent des facteurs stimulant les fibroblastes, comme le facteur de croissance dérivé des plaquettes).

Caractéristiques cliniques

La maladie commence de manière insidieuse par de la faiblesse, un amaigrissement et de la léthargie. Des saignements surviennent chez les patients thrombopéniques. Une hépatomégalie

Tableau 5.12. Diagnostic différentiel d'une hyperplaquettose

Thrombocytose réactive
Troubles rhumatismaux auto-immuns
Infections chroniques
Maladies inflammatoires de l'intestin
Malignité
Hémorragie
Chirurgie
Splénectomie et hyposplénie fonctionnelle
Thrombocytémie primaire
Polyglobulie vraie
Myélofibrose
Myélodysplasie

et une forte splénomégalie sont causées par l'hématopoïèse extramédullaire.

Examens

- L'hémogramme montre une anémie. Le nombre de globules blancs et de plaquettes est élevé au départ, mais chute avec l'évolution de la maladie en raison de la fibrose médullaire.
- Le frottis sanguin montre des érythrocytes immatures, expulsés de la moelle par l'infiltration (anémie leucoérythroblastique), d'autres ont une forme de larmes.
- Il est généralement impossible d'obtenir de la moelle osseuse par aspiration; une biopsie au trépan révèle une fibrose accrue.
- Le chromosome Philadelphie est absent; ce qui permet, avec l'aspect de la moelle osseuse, le diagnostic différentiel entre myélofibrose et leucémie myéloïde chronique, dont le tableau clinique peut être semblable.

Soins

- L'anémie est corrigée par des transfusions, et l'allopurinol sert à diminuer les taux sériques d'acide urique.
- L'hydroxycarbamide (hydroxyurée) ou le busulfan sont utilisés pour réduire le nombre de leucocytes et de plaquettes.
- L'irradiation splénique peut contribuer à réduire une splénomégalie douloureuse.
- Si la rate volumineuse devient trop douloureuse et les besoins transfusionnels trop élevés, une splénectomie sera envisagée.

Myélodysplasie

Ce nom de myélodysplasie couvre diverses affections de la moelle osseuse provoquées par un défaut des cellules souches. L'insuffisance médullaire progressive qui s'ensuit tend à évoluer vers une leucémie myéloïde aiguë. Les syndromes myélodysplasiques touchent principalement des personnes âgées, et sont de plus en plus diagnostiqués à l'occasion d'un hémogramme de routine, qui montre alors une macrocytose inexpliquée, une anémie, une thrombopénie ou une neutropénie. Le diagnostic repose sur l'aspect caractéristique des frottis de sang et de moelle. Le paradoxe d'une pancytopénie périphérique et d'une moelle osseuse hypercellulaire reflète la disparition prématurée des cellules par apoptose.

Les patients âgés symptomatiques sont traités par des transfusions de globules rouges et de plaquettes. Pour les plus jeunes, on recourt à une chimiothérapie intensive, comme celle utilisée contre la leucémie aiguë myéloblastique, ou à une greffe de moelle osseuse. Le lénalidomide (un analogue du thalidomide) est utilisé au stade précoce de la maladie.

Rate

La rate, située dans l'hypochondre gauche, est le plus grand organe lymphoïde. Ses principales fonctions sont la phagocytose des globules rouges et la défense immunologique. Elle constitue aussi une réserve de sang à partir de laquelle les cellules peuvent être rapidement mobilisées. Des cellules souches pluripotentes sont présentes dans la rate et prolifèrent en cas de stress hématologique grave (*hématopoïèse extramédullaire*), par exemple en cas d'anémie hémolytique.

Hypersplénisme

L'hypersplénisme peut résulter d'une splénomégalie quelle qu'en soit la cause (tableau 5.13). Il en résulte une pancytopénie, une augmentation du volume plasmatique et une hémolyse. La longueur d'une rate normale mesurée par échographie est < 13 cm.

Splénectomie

Ses indications principales sont :

- un traumatisme;
- un purpura thrombopénique idiopathique;
- une anémie hémolytique;
- un hypersplénisme.

Les complications après splénectomie sont, à court terme, une augmentation du nombre de plaquettes (thrombophilie) et, à long terme, un risque d'infection grave, notamment par *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* et les méningocoques. Avant une splénectomie, le patient doit donc être vacciné contre ces pathogènes et contre la grippe.

Tableau 5.13. Causes de splénomégalie

Massive (s'étendant dans la fosse iliaque droite)	Modérée
Leucémie myéloïde chronique	Lymphome
Myélofibrose	Leucémie
Paludisme chronique	Troubles myéloprolifératifs
Kala-azar	Anémie hémolytique
Maladie de Gaucher (rarement)	Infection aiguë, par exemple endocardite, fièvre typhoïde Infection chronique, par exemple tuberculose, brucellose Parasitaires, par exemple paludisme Polyarthrite rhumatoïde Sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé Surcharge lysosomique, par exemple maladie de Gaucher Splénomégalie tropicale

Le vaccin polysaccharidique méningococcique est indiqué pour les voyageurs qui se rendent en Afrique et en Arabie saoudite. En outre, le patient prendra durant toute sa vie de la pénicilline V, 500 mg deux fois par jour ou, s'il est allergique, de l'érythromycine.

Transfusion sanguine

Les composants du sang total sont préparés par centrifugation différentielle du sang prélevé chez des donneurs bénévoles.

- Les composants sanguins comme les concentrés de globules rouges et de plaquettes, le plasma frais congelé (PFC) et le cryoprécipité sont préparés à partir du sang d'un seul donneur.
- Les composants du sang comme les concentrés de facteurs de coagulation, l'albumine et les immunoglobulines sont préparés à partir du plasma de nombreux donneurs.

Le *sang entier* est rarement utilisé, même en cas de perte sanguine aiguë. L'utilisation du composant requis est une utilisation plus efficace de produits rares.

Les *concentrés de globules rouges* sont préparés par aspiration du plasma, qui est remplacé par une solution additive. Ils sont conservés à 4 °C pour une durée maximale de 35 jours, leur transfusion devant être terminée dans les 4 heures du retrait de la chambre froide. Ils sont utilisés en cas d'anémie ou d'hémorragie aiguë en combinaison avec une solution cristalloïde ou colloïde. La transfusion de globules rouges en plus d'une préparation colloïdale est généralement nécessaire lorsque > 30 % (> 1 500 ml chez un adulte) du volume circulant a été perdu. Ce degré de perte de sang se manifeste par une chute de la pression artérielle systolique et diastolique, l'accélération du pouls à > 120/min, un remplissage capillaire ralenti et un rythme respiratoire > 20/min. Le patient sera pâle et peut-être anxieux et agressif. Une transfusion peut être nécessaire pour une perte de sang moins importante, par exemple lorsqu'elle vient se superposer à une anémie préexistante ou lorsque la capacité cardiorespiratoire est réduite. La transfusion de globules rouges est rarement nécessaire pour la correction d'une anémie chronique, alors que c'est la cause sous-jacente qui doit être traitée, sauf si l'anémie est grave et potentiellement mortelle.

Les *concentrés plaquettaires* ne peuvent être réfrigérés, car le froid provoque une agrégation plaquettaire irréversible ; ils sont donc conservés à une température oscillant entre 20 et 24 °C. Les plaquettes sont utilisées pour traiter ou prévenir les saignements chez les patients atteints de grave thrombopénie. Elles ne sont pas utilisées dans la thrombopénie chronique stable sans saignement. Pour la transfusion de plaquettes, les groupes ABO et RhD du patient doivent être connus ; les contrôles au chevet du patient ainsi que les procédures prévues en vue d'une transfusion de globules rouges doivent être respectés. Habituellement, on administre 1 unité, c'est-à-dire 250 ml de plasma contenant > 40×10^9/l plaquettes, ce qui devrait augmenter le nombre de plaquettes de > 20×10^9/l.

Le *plasma frais congelé*, séparé des cellules sanguines, est conservé sous forme surgelée. Il contient tous les facteurs de coagulation, et est utilisé dans les déficiences acquises en facteurs de coagulation.

Le *cryoprécipité* est le surnageant obtenu après décongélation à 4 °C du PFC. Il contient le facteur VIII : C, le facteur von Willebrand et le fibrinogène ; il est utilisé en cas de coagulation intravasculaire disséminée, qui fait chuter le taux de fibrinogène (< 1,0 g/l).

Les *concentrés des facteurs VIII et IX* servent au traitement de l'hémophilie et de la maladie de Willebrand, lorsque les facteurs recombinants sont indisponibles.

L'*albumine* (4,5 % et 20 %) est administrée à des patients présentant une hypoalbuminémie grave et aiguë, ainsi qu'aux patients atteints de maladie hépatique et de syndrome néphrotique (solution à 20 %) en surcharge liquidienne résistant aux diurétiques.

Les *immunoglobulines* sont utilisées chez les patients avec hypogammaglobulinémie pour prévenir l'infection et chez des patients atteints de purpura thrombopénique idiopathique (ainsi que chez ceux atteints de diverses autres maladies auto-immunes, comme le pemphigus ou la maladie de Guillain-Barré [NdT]). Des immunoglobulines spécifiques, par exemple antihépatite B, sont administrées à des personnes non immunisées qui ont été exposées à l'infection.

Groupes sanguins

Les groupes sanguins sont déterminés par les antigènes de surface des globules rouges. Les systèmes ABO et Rhésus (Rh) sont les deux principaux groupes sanguins. Dans les groupes ABO, les individus produisent des anticorps contre les antigènes qui ne sont pas présents sur leurs propres globules rouges (tableau 5.14). Si des globules rouges portant des antigènes A ou B sont transfusés à quelqu'un qui a des anticorps contre ceux-ci, une grave réaction immunitaire se déclenchera, conduisant à un choc et à une coagulation intravasculaire disséminée (voir plus loin) qui peut être fatale en quelques minutes ou quelques heures. Les patients de groupe sanguin AB peuvent recevoir du sang de tout autre groupe ABO et sont dits receveurs universels. La plupart des gens ont des globules rouges porteurs d'antigènes RhD (Rh+) et peuvent recevoir tout type de sang RhD. En revanche, les patients RhD négatifs (RhD–) ne peuvent recevoir que du sang RhD–. L'exposition à du sang RhD + par transfusion ou lors d'une grossesse induit la production d'anticorps anti-RhD.

Tableau 5.14. Système ABO : antigènes et anticorps

Groupe sanguin	Antigène	Anticorps plasmatiques
A	A	Anti-B
B	B	Anti-A
AB	AB	Pas d'anticorps anti-A ou anti-B
O	Ni A ni B	Anti A et anti-B

Les groupes sanguins O et A sont les plus courants en Europe.

Protocole transfusionnel

Les services de transfusion effectuent des tests de compatibilité afin de sélectionner des donneurs de sang de groupe ABO et Rh qui conviennent au receveur. On recherche également dans le sérum ou le plasma du patient d'éventuels anticorps contre d'autres antigènes érythrocytaires (tels que Kell et Duffy) qui peuvent causer une réaction transfusionnelle. Quand une transfusion immédiate est nécessaire, après une saignée massive, du sang O RhD– peut être administré sans aucune analyse préalable, ce qui ne peut se faire qu'en de rares occasions.

De nombreux hôpitaux disposent de lignes directrices pour la commande de sang pour une intervention chirurgicale donnée. Afin d'épargner le sang, les opérations pour lesquelles du sang ne s'avère nécessaire qu'occasionnellement peuvent être classées dans la catégorie dite « *group and save* ». Dans ce cas, les tests ABO et Rhésus sont effectués ainsi que la recherche d'anticorps et, si du sang est requis de manière inattendue au cours de l'intervention, les poches compatibles peuvent être fournies en quelques minutes après une épreuve de compatibilité croisée par centrifugation immédiate, dans laquelle le sérum ou le plasma du patient est incubé avec les globules rouges du donneur pour confirmation de la compatibilité.

La transfusion sanguine est potentiellement dangereuse ; elle ne devrait être entreprise que lorsque les avantages l'emportent sur les risques. Des règles strictes doivent être respectées dans le choix du sang et l'identification du patient, toute réaction indésirable étant traitée rapidement et

efficacement (tableau 5.15). La température, le pouls et la tension artérielle doivent être enregistrés avant l'administration de chaque poche, 15 minutes après le début et à intervalles horaires pendant la transfusion. Une hausse de 1 °C ou plus au-dessus de la température de base peut être le signe d'une réaction transfusionnelle hémolytique aiguë due à une incompatibilité de groupe sanguin, ce qui justifie un arrêt immédiat de la transfusion.

Tableau 5.15. Prise en charge du patient recevant une transfusion de sang ou un produit sanguin

1. Prendre un échantillon de sang pour le test de compatibilité croisée
Identifier le patient de manière positive en demandant ses nom, prénom et date de naissance
Vérifier si les mentions figurant sur le bracelet d'hôpital correspondent à celles qui se trouvent sur le bon de commande du produit
Après le prélèvement de l'échantillon sanguin, il faut étiqueter le tube
L'étiquette du tube d'échantillon doit comporter les mentions suivantes : nom, prénom, date de naissance, numéro d'hôpital et localisation du patient, ainsi que la date du prélèvement et la signature de la personne qui a prélevé l'échantillon de sang
2. Procédure pour l'identification du patient avant la transfusion
Vérifier si la poche de sang ne fuit pas ou n'est pas humide et porte l'étiquette de compatibilité
Vérifier si l'identité du patient (nom, prénom, sexe, date de naissance, numéro d'hôpital) correspond à celle qui est reprise sur le bon de commande du produit sanguin et à l'étiquette de compatibilité attachée à la poche de sang. Actuellement, ce contrôle est effectué généralement par un ordinateur de poche qui lit un code à barres sur le bracelet du patient et sur l'étiquette de compatibilité, assurant ainsi la correspondance
Vérifier la fiche de prescription des liquides pour perfusion
3. Contrôle des données concernant le sang
Vérifier la date d'expiration du sang sur l'étiquette de compatibilité et sur la poche de sang
Vérifier le groupe sanguin et le numéro de don de la poche de sang sur le formulaire de demande du sang, sur la poche et sur l'étiquette de compatibilité
Noter le numéro de la poche de don sanguin sur la fiche de prescription des liquides intraveineux
Inscrire la date, l'heure et signer sur le formulaire de demande de sang de transfusion, sur l'étiquette de compatibilité et sur la fiche de prescription des liquides intraveineux

Complications de la transfusion de globules rouges

- L'incompatibilité ABO est la complication la plus grave. Elle résulte habituellement de simples erreurs d'écriture, conduisant à un étiquetage incorrect et à une fausse identification du patient qui doit recevoir le sang compatible au moment adéquat. Quelques minutes après le début de la transfusion, surviennent des frissons, de la fièvre, de la dyspnée, de l'hypotension et des douleurs dorsales et lombaires. L'urine est foncée en raison de l'hémolyse intravasculaire. La transfusion doit être arrêtée, et les poches des donneurs renvoyées au laboratoire de transfusion sanguine pour des tests avec un nouvel échantillon sanguin du patient. Un traitement d'urgence peut être nécessaire pour maintenir la pression artérielle. Une hémolyse auto-immune peut se développer environ une semaine après la transfusion chez les patients allo-immunisés par des transfusions antérieures et chez qui le taux d'anticorps est trop faible pour être détecté lors des tests de compatibilité.
- Des réactions fébriles sont habituellement la conséquence de la réaction d'anticorps du receveur avec les leucocytes transfusés, ce qui déclenche la libération de pyrogènes. Ces réactions sont moins fréquentes depuis l'introduction de sang déleucocyté.
- Des réactions anaphylactiques sont observées chez des patients déficients en IgA, et producteurs d'anticorps qui réagissent avec ces IgA présentes dans le sang transfusé. Cette réaction est une urgence médicale (voir encadré 12.1). La perfusion doit être ralentie et l'urticaire traitée par un antihistaminique par voie intraveineuse, par exemple la chlorphénamine (chlorphéniramine) 10 mg IV.
- La transmission d'infection a diminué maintenant que le sang des donneurs est testé pour l'antigène de surface de l'hépatite B et les anticorps contre l'hépatite C, le VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine) et le

HTLV-1 (*human T-cell lymphotropic virus*). Les patients immunodéprimés, susceptibles de contracter une infection à cytomégalovirus (CMV), doivent recevoir du sang séronégatif pour ce virus.

- Une insuffisance cardiaque peut survenir, surtout chez les personnes âgées et celles qui reçoivent des transfusions abondantes.
- Les complications d'une transfusion massive (> 10 poches dans les 24 heures) sont notamment une hypocalcémie, une hyperkaliémie et une hypothermie. Un saignement peut survenir à la suite de l'épuisement des plaquettes et des facteurs de coagulation dans le sang conservé.
- Un purpura post-transfusionnel est rare. Le patient produit des anticorps contre l'antigène plaquettaire 1a humain qui détruisent ses propres plaquettes et induisent une thrombopénie 2 à 12 jours après la transfusion sanguine.

Les préoccupations concernant la sécurité des transfusions sanguines ont conduit à un intérêt accru pour les stratégies visant à réduire le recours aux dons de sang. Il s'agit notamment des solutions d'hémoglobine artificielle et de la transfusion sanguine autologue. Cette dernière est plus populaire dans les pays en développement et implique la collecte de sang du donneur/patient en préopératoire ou par récupération du sang peropératoire.

Leucocytes

Les cinq types de leucocytes (globules blancs) trouvés dans le sang sont les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles (tous appelés granulocytes), auxquels s'ajoutent les lymphocytes et les monocytes. Une augmentation des leucocytes (> 11 × 10^9/l) est appelée leucocytose, et une diminution (< 4,0 × 10^9/l) leucopénie.

Neutrophiles

La fonction première des neutrophiles est d'ingérer et de tuer les bactéries, les champignons et les cellules endommagées.

Une *leucocytose neutrophile* (> 10 × 10^9/l) s'observe dans les circonstances suivantes : infection bactérienne, nécrose tissulaire, inflammation, corticothérapie, syndromes myéloprolifératifs, hémorragie aiguë, hémolyse, réaction leucémoïde (leucocytose caractérisée par la présence de cellules immatures dans le sang périphérique) et anémie leucoérythroblastique (à la suite d'une infiltration médullaire par une tumeur maligne, une leucémie myéloïde ou une anémie grave, le sang contient des globules rouges et des leucocytes immatures). Un « virage à gauche » décrit la présence de leucocytes immatures (promyélocytes, myélocytes et métamyélocytes) dans le sang et fait suite à des infections et à l'anémie leucoérythroblastique.

Une *neutropénie* est une diminution des polynucléaires neutrophiles circulants (< 1,5 × 10^9/l). Les causes sont notamment : raciales (Africains), infections virales, infections bactériennes graves, anémie mégaloblastique, pancytopénie, effet de médicaments (aplasie médullaire ou destruction immunitaire) et anomalies héréditaires. Un nombre absolu de neutrophiles < 0,5 × 10^9/l est considéré comme une neutropénie grave pouvant être associée à des infections mortelles. L'encadré 5.1 – Urgence décrit la prise en charge d'une septicémie neutropénique.

Monocytes

Les monocytes sont des précurseurs des macrophages tissulaires. Une monocytose (normes : 0,04 à 0,44 × 10^9/l, 1 à 6 % du total des globules blancs) s'observe au cours des infections bactériennes chroniques (par exemple tuberculose), de myélodysplasie et de cancer, en particulier de leucémie myélomonocytaire chronique.

Éosinophiles

Les éosinophiles jouent un rôle dans les réactions allergiques et dans la défense contre les infections à helminthes et à protozoaires. Les normes sont de 0,04 à 0,44 × 10^9/l, 1 à 6 % du total des globules blancs. Les causes d'éosinophilie sont des allergies, notamment l'asthme, les infections parasitaires (par exemple par *Ascaris*), des syndromes cutanés (urticaire, pemphigus, eczéma), des cancers et le syndrome hyperéosinophilique, qui associe à la forte éosinophilie une hépatosplénomégalie et une cardiomyopathie restrictive.

Lymphocytes

Il en existe deux types : les lymphocytes T et B. Une lymphocytose peut être la conséquence d'infections virales ou chroniques (tuberculose et toxoplasmose), d'une leucémie lymphoïde chronique et de certains lymphomes.

Hémostase et thrombose

Un trouble de saignement est suggéré lorsque le patient a des ecchymoses ou des saignements inexpliqués (c'est-à-dire aucun antécédent de traumatisme) ou des saignements prolongés en réponse à une blessure ou une intervention chirurgicale, par exemple après une extraction dentaire.

Hémostase

L'hémostase est le processus de formation d'un caillot au site d'une lésion vasculaire. Lorsqu'il y a une rupture de la paroi d'un vaisseau sanguin, la réponse hémostatique doit être rapide, limitée à l'endroit de la blessure et soigneusement régulée. Des saignements anormaux ou une propension aux thromboses non physiologiques (qui ne sont pas nécessaires à la régulation hémostatique) peuvent se produire lorsque des éléments spécifiques de ces processus viennent à manquer ou sont dysfonctionnels.

L'hémostase est un processus complexe qui dépend des interactions entre la paroi vasculaire, les plaquettes ainsi que des mécanismes de coagulation et de fibrinolyse.

- *Paroi vasculaire*. L'adhérence plaquettaire et la formation du thrombus sont inhibées par l'endothélium intact, par sa charge négative et aussi par des facteurs antithrombotiques (thombomoduline, sulfate d'héparine, prostacycline, oxyde nitrique, activateur du plasminogène). Un traumatisme vasculaire entraîne une vasoconstriction immédiate, réduisant ainsi le flux sanguin vers la zone blessée, et la lésion fait perdre à l'endothélium ses propriétés antithrombotiques.
- *Plaquettes*. Une lésion de l'intima et l'exposition des éléments sous-endothéliaux conduisent à l'*adhérence des plaquettes*; le récepteur membranaire plaquettaire, la glycoprotéine Ib (GpIb), se lie au collagène et au facteur de von Willebrand (FvW) dans la matrice sous-endothéliale. Le récepteur GpIIb/IIIa est alors exposé à la surface des plaquettes et forme un second site de liaison au FvW. Un déficit en GpIb ou en FvW conduit à des troubles hémorragiques congénitaux : respectivement, à la maladie de Bernard-Soulier et à la maladie de von Willebrand. Suite à l'adhérence, les plaquettes s'étalent le long de la couche sous-endothéliale et libèrent le contenu de leurs granules cytoplasmiques : l'adénosine diphosphate (ADP), la sérotonine, la thromboxane A_2, le fibrinogène et d'autres facteurs. L'ADP modifie la conformation de la Gp IIb/IIIa, lui permettant de se lier au fibrinogène, un dimère qui établit un pont entre les plaquettes et les agrège. L'agrégation plaquettaire expose davantage de récepteurs membranaires, ce qui amplifie les interactions avec les facteurs de coagulation et permet finalement la formation d'un clou hémostatique stable.
- *Coagulation*. La coagulation consiste en une série de réactions enzymatiques conduisant à la conversion du fibrinogène plasmatique soluble en un caillot de fibrine (fig. 5.5). La production locale de fibrine enserre et renforce le clou plaquettaire. La coagulation est initiée par une lésion tissulaire, qui expose le facteur tissulaire (FT). Celui-ci se lie au facteur VII et ce complexe a le double effet de convertir le facteur X en facteur Xa (« a » indique qu'il est actif) et le facteur IX en IXa. Le facteur Xa est insuffisant pour le déroulement complet de l'hémostase. Le facteur VIII est constitué d'une molécule coagulante (VIII : C) associée au FvW, qui empêche la dégradation prématurée de VIII : C. Le facteur VIII augmente environ 200 000 fois l'activité du facteur IXa. La plupart des facteurs de coagulation sont synthétisés dans le foie, alors que le FvW est synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Les enzymes qui dépendent de la vitamine K sont la prothrombine, les facteurs VII, IX et X.
- *Contrôle physiologique de la coagulation*. La coagulation conduirait à une occlusion dangereuse des vaisseaux sanguins si elle n'était pas limitée à l'endroit de la blessure par des mécanismes de protection. L'antithrombine se lie et forme des complexes avec les facteurs de coagulation, ce qui les inactive. Son activité est augmentée par l'héparine. La protéine C activée inactive les facteurs V et VIII ; ce processus est renforcé par un

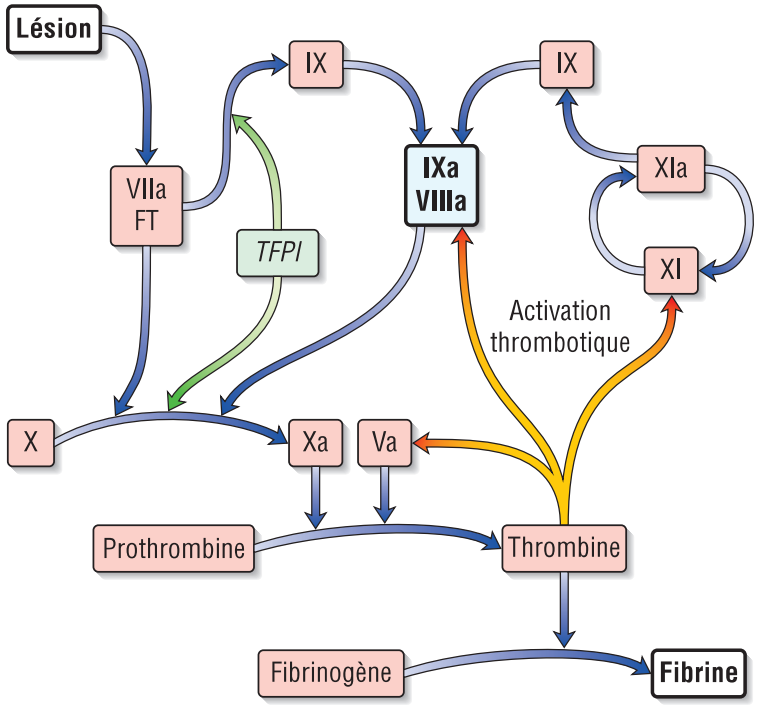


Figure 5.5. Mécanisme de coagulation.
La voie in vivo commence avec le complexe facteur tissulaire–facteur VIIa qui active le facteur X et le facteur IX. Le facteur XI est activé par la thrombine. FT : facteur tissulaire ; TFPI : *tissue factor pathway inhibitor* ou inhibiteur de la voie du facteur tissulaire.

cofacteur, la protéine S. Un déficit héréditaire ou une anomalie de ces protéines anticoagulantes naturelles est à la base du syndrome de thrombophilie, qui expose le patient au risque accru de thrombo-embolie veineuse (voir plus loin).

- *Fibrinolyse.* La fibrinolyse est une réponse hémostatique normale qui aide à restaurer la perméabilité des vaisseaux après une lésion vasculaire. Le plasminogène, une protéine plasmatique, est converti en plasmine par des activateurs libérés par les cellules endothéliales, principalement l'activateur tissulaire du plasminogène, le tPA. La plasmine décompose la fibrine et le fibrinogène en fragments collectivement connus comme produits de dégradation de la fibrine (PDF), qui comprennent les D-dimères.

Les troubles hémorragiques sont donc la conséquence d'un défaut dans les vaisseaux, les plaquettes ou la coagulation (tableau 5.16).

Examens en cas de saignements

La nature du défaut et donc les premiers examens les plus appropriés peuvent être suggérés par les antécédents et l'examen, par exemple l'histoire familiale, une maladie intercurrente, la consom-

Tableau 5.16. Classification des troubles hémostatiques

Anomalie des vaisseaux sanguins
Héréditaire – Télangiectasie hémorragique héréditaire – Connectivites, par exemple syndromes de Marfan et d'Ehlers-Danlos
Acquise – Infections graves, par exemple méningocoques, fièvre typhoïde – Médicaments : corticoïdes, sulfamides – Immunitaire : purpura rhumatoïde (maladie de Henoch-Schönlein), maladies rhumatismales auto-immunes – Autres : scorbut, purpura sénile, syndrome des ecchymoses faciles
Anomalie plaquettaire
Thrombopénie (voir tableau 5.17)
Dysfonction plaquettaire – Héréditaire, par exemple syndrome de Bernard-Soulier – Acquise : maladie rénale et hépatique, paraprotéinémie, médicaments inhibiteurs des plaquettes, par exemple aspirine
Trouble de la coagulation
Héréditaire : hémophilie A ou B, maladie de von Willebrand
Acquis : traitement anticoagulant, maladie du foie, coagulation intravasculaire disséminée

mation d'alcool ou de drogues. Les saignements d'origine vasculaire ou plaquettaire sont caractérisés par des bleus et des saignements des muqueuses. Les saignements cutanés se manifestent par des pétéchies (petites hémorragies capillaires, de quelques millimètres de diamètre) et des ecchymoses superficielles (plus grandes zones de saignement). Les hémophilies A et B sont généralement associées à des hémarthroses spontanées (saignements dans les articulations) et aux hématomes musculaires. La cause la plus fréquente de saignements anormaux est une thrombopénie.

- Une numération plaquettaire et un frottis sanguin donnent le nombre et montrent la morphologie des plaquettes et révèlent d'autres troubles sanguins comme une leucémie.
- Les tests de coagulation sont anormaux à la suite de déficits ou d'inhibiteurs des facteurs de coagulation. Si ce résultat anormal est corrigé par l'ajout de plasma normal au plasma du patient, alors c'est un déficit qui est en cause et non un inhibiteur.
  - Le temps de prothrombine (TP) est prolongé en cas d'anomalies des facteurs VII, X, V, II ou I, d'une maladie du foie, ou si le patient est traité par la warfarine. Le rapport entre le TP du patient et celui d'un contrôle normal consistant en une préparation de référence internationale s'appelle rapport international normalisé (RIN). L'avantage du RIN sur le TP est l'utilisation de normes internationales; ainsi, les contrôles des anticoagulants dans différents hôpitaux à travers le monde peuvent être comparés.
  - Le temps de céphaline activée (TCA) est prolongé en cas de déficits ou des inhibiteurs de l'un ou de plusieurs des facteurs suivants : XII, XI, IX, VIII, X, V ou I (mais pas le facteur VII). L'héparine prolonge le TCA.
  - Le temps de thrombine (TT) est prolongé lors d'un déficit en fibrinogène, en cas de dysfibrinogénémie (taux normal, mais fonction anormale) et sous l'effet de l'héparine ou d'une CIVD.
- Les valeurs normales de ces tests varient d'un laboratoire à l'autre, et les résultats du patient doivent être comparés avec les normes établies par le laboratoire local.
- Le temps de saignement est une mesure de l'interaction des plaquettes avec la paroi des vaisseaux sanguins; celle-ci est anormale dans la maladie de von Willebrand et en cas d'altération des parois vasculaires ou de diminution du nombre ou de la fonction des plaquettes.

Ces tests identifieront l'origine du trouble : plaquettes, facteur de coagulation ou paroi vasculaire, mais d'autres examens spécialisés, par exemple des études d'agrégation plaquettaire et les dosages du fibrinogène, des PDF et de chaque facteur de coagulation, seront nécessaires pour l'identification précise de l'anomalie hémostatique.

Troubles plaquettaires

Les troubles plaquettaires sont la conséquence d'une thrombopénie (nombre de plaquettes < 150×10^9/l; tableau 5.17) ou de troubles fonctionnels, par

Tableau 5.17. Causes de thrombopénie

Production moindre	Destruction accrue
Insuffisance médullaire	Immunitaire
Anémie mégaloblastique	Auto-immune – purpura thrombopénique immunologique
Leucémie	Immunitaire secondaire (lupus érythémateux disséminé, leucémie lymphoïde chronique, virus, médicaments, par exemple héparine)
Myélome	Purpura post-transfusionnel
Myélofibrose	Autres
Myélodysplasie	Coagulation intravasculaire disséminée
Infiltration par une tumeur solide	Purpura thrombotique thrombopénique
Anémie aplasique (tableau 5.6)	Syndrome hémolytique et urémique
Infection par le VIH	Séquestration
	Hypersplénisme
	Dilution
	Transfusion massive

Une thrombopénie due à une production moindre est liée à une dépression sélective des mégacaryocytes (médicaments, produits chimiques), ou plus souvent associée à une insuffisance de production des globules rouges et blancs.

exemple ceux qui se produisent lors de la prise d'aspirine ou en cas d'urémie. Les anomalies congénitales du nombre de plaquettes (par exemple anémie de Fanconi, syndrome de Wiskott-Aldrich) ou fonctionnelles (par exemple syndrome de Bernard-Soulier) sont toutes extrêmement rares.

L'agglutination des plaquettes ou la formation d'un caillot dans l'échantillon prélevé peut fausser le résultat du comptage et donner un chiffre trop bas. Pour éviter cet écueil, devant un nombre de plaquettes étonnamment faible, il peut être nécessaire que le laboratoire contrôle, par une analyse manuelle, le résultat donné par l'automate. Il est peu probable que des saignements spontanés de la peau ou des muqueuses surviennent lorsque le nombre de plaquettes dépasse 20×10^9/l. L'examen de la moelle osseuse, en montrant une augmentation ou une diminutions des mégacaryocytes (précurseurs des plaquettes) permet d'attribuer la thrombopénie à une destruction accrue ou à une réduction de la production. La transfusion de plaquettes est habituellement indiquée lorsque le nombre de plaquettes est très faible ($< 10 \times 10^9$/l) ou pour maintenir le nombre de plaquettes $> 50 \times 10^9$/l, en présence d'une hémorragie en cours ou avant une intervention chirurgicale.

Purpura thrombopénique immun (PTI)

Les plaquettes sont détruites par un processus immunitaire.

- *PTI chez l'enfant.* Il fait souvent suite à une infection virale. Le purpura se manifeste rapidement et, habituellement, disparaît spontanément.
- *PTI chez l'adulte.* Il est généralement moins aigu que chez l'enfant et survient souvent chez des femmes jeunes. Il peut accompagner d'autres maladies auto-immunes, par exemple un lupus érythémateux disséminé ou une affection thyroïdienne. Il peut s'observer aussi en cas de leucémie lymphoïde chronique et après certaines infections virales, par exemple le VIH. L'évolution est fluctuante, des ecchymoses alternant avec des épistaxis ou des ménorragies. Les hémorragies graves sont rares.

Examens

Dans la moelle osseuse, le nombre de mégacaryocytes est normal ou augmenté. La détection d'anticorps antiplaquettes (présents dans 60 à 70 % des cas) n'est pas essentielle pour le diagnostic, qui repose souvent sur l'exclusion des autres causes de destruction plaquettaire.

Soins

Les patients dont le nombre de plaquettes dépasse 30×10^9/l ne nécessitent aucun traitement, sauf s'ils sont sur le point de subir une intervention chirurgicale. Les transfusions de plaquettes sont réservées à une hémorragie intracrânienne ou d'autres situations extrêmes.

- *Traitement de première ligne.* Des corticoïdes oraux, 1 mg/kg, sont bénéfiques chez les deux tiers des patients, mais les rechutes sont fréquentes lorsque l'on diminue la dose. Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) sont utiles lorsqu'une augmentation rapide du nombre des plaquettes est nécessaire, notamment avant une intervention chirurgicale.
- *Traitement de seconde ligne.* La majorité des patients répondent à une splénectomie. En cas d'échec, il faut recourir à de fortes doses de corticoïdes, aux Ig IV, aux anticorps anti-D par voie intraveineuse, aux vinca-alcaloïdes, au danazol, ou à des agents immunosuppresseurs comme l'azathioprine, la ciclosporine et la dapsone. Le rituximab et le facteur de croissance plaquettaire (romiplostim) pourraient également s'avérer utiles.

Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

Une adhérence généralisée et une agrégation des plaquettes entraînent des thromboses microvasculaires et une thrombopénie profonde. La cause est un déficit d'ADAMTS 13, une protéase responsable de la dégradation du FvW. Ce déficit peut être congénital, sporadique ou causé par des autoanticorps (grossesse, lupus érythémateux disséminé, infection, médicaments comme le clopidogrel). Le tableau clinique est celui d'un purpura généralisé, accompagné de fièvre, d'un dysfonctionnement cérébral fluctuant et d'une anémie hémolytique avec fragmentation des globules rouges ; l'affection aboutit souvent à une insuffisance rénale. Les tests de coagulation sont habituellement normaux, mais les taux de lactate déshydrogénase sont nettement élevés à la suite de

l'hémolyse. Le traitement comprend l'échange de plasma (pour éliminer les anticorps anti-ADAMTS 13), de la méthylprednisolone et du rituximab. Les concentrés plaquettaires sont contre-indiqués.

Troubles héréditaires de la coagulation

Les troubles héréditaires consistent généralement en un déficit d'un seul facteur de coagulation, alors que, dans les troubles acquis, plusieurs facteurs sont impliqués.

Hémophilie A

Ce déficit en facteur VIII : C (voir plus haut), lié au chromosome X, est transmis de manière récessive ; il touche un homme sur 5000.

Caractéristiques cliniques

Les signes cliniques dépendent de la concentration plasmatique de facteur VIII : C.

- *Les taux < 1 UI/dl* (maladie grave) sont associés à des hémorragies spontanées fréquentes dans les muscles et les articulations qui peuvent conduire à une arthropathie invalidante.
- *Les taux de 1 à 5 UI/dl* sont associés à une hémorragie grave après blessure ainsi qu'à des épisodes occasionnels apparemment spontanés.
- *Les taux > 5 UI/dl* sont associés à une maladie bénigne avec des saignements qui ne surviennent qu'à l'occasion d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale.

L'infection à VIH et les maladies du foie (à cause de l'hépatite C) sont fréquentes à la suite de la transmission de virus contaminant les concentrés de facteur VIII : C administrés avant 1986. Depuis cette période, les produits dérivés du plasma sont tous viro-inactivés. L'hémorragie cérébrale est beaucoup plus fréquente que dans la population générale.

Examens

Le TCA est allongé et le taux plasmatique de facteur VIII réduit. Le TP, le temps de saignement et le taux de FvW sont normaux.

Soins

- La perfusion intraveineuse de concentré de facteur VIII recombinant est le traitement de choix ; il est préféré aux concentrés dérivés du plasma, mais il n'est pas toujours disponible. Il est administré à titre prophylactique, par exemple avant et après une intervention chirurgicale ou pour traiter une hémorragie aiguë. Les patients atteints d'hémophilie grave reçoivent des injections prophylactiques trois fois par semaine dès la petite enfance afin de prévenir des lésions articulaires permanentes. De nombreux patients disposent à domicile d'une réserve de concentré de facteur VIII qu'ils s'injectent au premier signe de saignement.
- La vasopressine synthétique (desmopressine) – par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intranasale – augmente le niveau de facteur VIII et est utilisée pour traiter certains hémophiles.
- Les patients doivent être vaccinés contre l'hépatite A et B et encouragés à prendre part à des exercices physiques tout en évitant les sports de contact.

Complications

Les saignements articulaires récurrents aboutissent à des arthrites ainsi qu'à des déformations. Le risque d'infection (hépatite C et VIH) à partir de multiples transfusions de facteurs de coagulation dérivés du plasma a été pratiquement éliminé grâce à l'exclusion des donneurs de sang à haut risque, à la sélection des donneurs et au traitement thermique des concentrés de facteur VIII. Dix pour cent des hémophiles développent des anticorps antifacteur VIII, et peuvent avoir besoin de doses massives pour surmonter ces inhibiteurs, qui par ailleurs peuvent être « contournés » par du facteur VIIa recombinant.

Hémophilie B (maladie de Christmas)

Ce déficit en facteur IX touche un homme sur 30 000. La transmission héréditaire et les caractéristiques cliniques sont les mêmes que pour l'hémophilie A. Le traitement consiste en concentrés de facteur IX. La desmopressine est inefficace.

Maladie de von Willebrand

Le déficit du FvW entraîne un trouble fonctionnel des plaquettes ainsi qu'un déficit en facteur VIII (voir plus haut).

Caractéristiques cliniques

Les types 1 et 2 sont des formes bénignes; la transmission est autosomique dominante. Ce sont surtout les muqueuses qui saignent (nez et système digestif) et les saignements survenant à l'occasion de soins dentaires ou d'une intervention chirurgicale sont plus longs.

Les patients de type 3 (transmission autosomique récessive) ont des saignements plus graves, mais ont rarement des saignements articulaires et musculaires comme dans l'hémophilie A.

Examens

Le temps de saignement prolongé reflète un défaut dans l'adhérence des plaquettes. Le TCA est prolongé; le TP est normal et les taux plasmatiques de VIII : C et du FvW sont diminués.

Soins

Cela dépend de la gravité des saignements. On utilise la desmopressine et les concentrés de facteur VIII, qui contiennent le FvW.

Troubles acquis de la coagulation

Carence en vitamine K

La vitamine K est nécessaire à la formation des facteurs actifs II, VII, IX et X. Une carence se développe à la suite de malnutrition, de malabsorption et sous l'effet d'un traitement à la warfarine (un inhibiteur de la synthèse de vitamine K). Les TP et TCA sont allongés. Le traitement consiste en phytoménadione (voir « Vitamine K » plus loin).

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

De la fibrine se forme dans l'ensemble des vaisseaux sanguins, causée par une activation de la coagulation. Des plaquettes et des facteurs de coagulation sont ainsi consommés et la fibrinolyse secondaire activée avec production de PDF, qui contribuent aux saignements par inhibition de la polymérisation de la fibrine.

Étiologie

Une CIVD est déclenchée par une activation massive de la cascade de coagulation. Les causes peuvent être la libération ou l'expression du facteur tissulaire, d'importants dégâts à l'endothélium vasculaire exposant le facteur tissulaire, ou une expression accrue du facteur tissulaire par les monocytes en réponse à des cytokines. Les causes les plus courantes sont une septicémie, un traumatisme grave, une destruction tissulaire étendue (chirurgie, brûlures), un cancer avancé et des complications obstétricales (embolie amniotique, hématome rétroplacentaire). Une CIVD survient dans la plupart des cas de leucémie promyélocytaire aiguë en raison de la génération de substances procoagulantes dans le sang.

Caractéristiques cliniques

Le tableau clinique va d'une absence complète de saignement à une défaillance hémostatique complète, avec des saignements aux sites de ponction veineuse et dans les muqueuses nasale et buccale. Des accidents thrombotiques peuvent survenir à la suite d'occlusion du vaisseau par des plaquettes et de la fibrine.

Examens

Le diagnostic est suggéré par l'histoire (par exemple une septicémie grave, un traumatisme, un cancer), le tableau clinique et la thrombopénie profonde. Il est confirmé par l'allongement du TP, du TCA et du TT, la diminution du fibrinogène et des PDF élevés. Le frottis sanguin montre des globules rouges fragmentés. Dans les cas bénins avec une augmentation compensatoire des facteurs de coagulation, la seule anomalie peut être une augmentation des PDF ou des D-dimères, ce qui reflète la fibrinolyse accélérée.

Soins

- Traiter la maladie sous-jacente.
- Des concentrés de plaquettes (pour maintenir le nombre > 50×10^9/l), du plasma frais congelé, du cryoprécipité et des concentrés de globules rouges sont indiqués chez les patients en train de saigner.

Maladies du foie

Les maladies du foie entraînent des troubles hémostatiques : carence en vitamine K en cas de cholestase, réduction de la synthèse des facteurs de coagulation, thrombopénie et anomalies fonctionnelles des plaquettes. Une insuffisance hépatique aiguë peut aboutir à une CIVD.

Thrombose

Un thrombus est défini comme un obstacle à la circulation sanguine formé à partir de constituants du sang. En se brisant, un thrombus peut libérer des fragments qui bloquent les vaisseaux en aval (embolie).

Thrombose artérielle

La thrombose artérielle est habituellement la conséquence de l'athérome, dont les plaques se forment en particulier aux endroits où le flux sanguin est le plus turbulent, comme la bifurcation des artères. Les plaquettes adhèrent à l'endothélium vasculaire endommagé et s'agrègent en réponse à l'ADP et au thromboxane A_2. Cela peut stimuler la coagulation, qui peut être suivie d'une occlusion locale complète ou d'une obstruction distale par embolie. Des emboles artériels peuvent également se former dans le ventricule gauche après un infarctus du myocarde, dans l'oreillette gauche en cas d'altération de la valve mitrale ou à la surface de valves prothétiques.

Prévention

Le risque de thrombose artérielle peut être diminué par réduction des facteurs prédisposant à l'athérosclérose (voir chap. 10) et par les médicaments antiplaquettaires.

- L'aspirine inhibe de façon irréversible la cyclo-oxygénase, réduisant ainsi la production plaquettaire de thromboxane A_2. C'est le médicament antiplaquettaire le plus couramment utilisé.
- Le dipyridamole empêche la phosphodiestérase de dégrader l'AMP cyclique, ce qui empêche l'activation plaquettaire.
- Le clopidogrel bloque l'agrégation plaquettaire et prolonge la survie des plaquettes en inhibant la liaison de l'ADP à son récepteur plaquettaire. Le prasugrel (en cours d'essai [NdT]) agit de manière similaire.
- Des anticorps (par exemple abciximab), des peptides (par exemple eptifibatide) et des antagonistes non peptidiques (par exemple tirofiban) bloquent le récepteur de GPIIb/IIIa, inhibant ainsi la voie finale commune de l'agrégation plaquettaire. Ils sont utilisés comme complément aux interventions invasives sur les artères coronaires et comme thérapie médicale primaire dans la maladie coronarienne. Ces médicaments peuvent induire des saignements excessifs.
- L'époprosténol est une prostacycline qui est utilisée pour inhiber l'agrégation plaquettaire pendant la dialyse rénale (avec ou sans héparine) ; elle est également utilisée dans l'hypertension pulmonaire primaire.

Traitement

Le traitement repose sur la thrombolyse. La streptokinase est une fraction purifiée du filtrat obtenu à partir de cultures de streptocoques hémolytiques. Elle forme un complexe avec le plasminogène, qui active d'autres molécules de plasminogène pour former la plasmine. Des activateurs du plasminogène de type tissulaire, tels que l'altéplase (t-PA), la ténectéplase (TNK-PA) et la retéplase (r-PA), sont produits par la technologie de recombinaison génétique. Contrairement à la streptokinase, ils ne sont pas antigéniques et ne produisent pas de réactions allergiques, même s'ils font courir un risque légèrement plus élevé d'hémorragie intracérébrale. Le traitement thrombolytique dans l'infarctus du myocarde, l'embolie pulmonaire et l'AVC ischémique est abordé au chapitre 10.

Thrombose veineuse

Contrairement à une thrombose artérielle, une thrombose veineuse survient généralement dans les vaisseaux normaux, souvent dans les veines profondes de la jambe. Elle se forme autour des valvules sous forme de thrombus rouge constitué de globules rouges et de fibrine. Avec son développement, le risque d'embolie dans les vaisseaux pulmonaires grandit. Une obstruction veineuse chronique dans une jambe provoque un œdème permanent de la jambe qui prédispose aux ulcères (syndrome postphlébitique). L'héparine et la warfarine (voir plus loin) sont les deux médicaments les plus fréquemment utilisés dans la prévention et le traitement de la thrombo-embolie.

Trois anticoagulants antagonistes de la vitamine K sont utilisés en France : l'acénocoumarol (demi-vie de 9 heures), la warfarine (demi-vie de 36 heures) et le fluindione (demi-vie de 31 heures). Ils tendent

à être remplacés progressivement par les nouveaux anticoagulants décrits ci-après au paragraphe « Autres médicaments anticoagulants ». (NdT)

Prévention

Environ 25 000 personnes au Royaume-Uni meurent chaque année de thrombo-embolie veineuse évitable, survenant à l'hôpital. Le risque de maladie thrombo-embolique veineuse devrait être évalué chez tous les patients dès leur hospitalisation. Les mesures prophylactiques comprennent la mobilisation précoce, l'élévation des jambes et les bas de compression. La thromboprophylaxie par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est indiquée chez les patients hospitalisés pour raison non chirurgicale avec l'un des facteurs de risque énumérés dans le tableau 5.18. Chez un patient ambulatoire suspect de thrombo-embolie veineuse, il faut tenir compte d'un éventuel voyage à longue distance effectué sans mobilisation des jambes. Une prophylaxie de thrombo-embolie veineuse chez les patients opérés dépend du type de chirurgie et des autres facteurs de risque (tableau 5.18). Aux patients subissant une intervention légère (anesthésie < 60 minutes) et sans facteurs de risque de thrombose veineuse, on n'injecte généralement pas d'HBPM, mais on l'utilisera (20 mg) pour les patients subissant une intervention lourde (anesthésie > 60 minutes), même sans facteurs de risque de thrombose veineuse, ainsi que chez les patients subissant une opération légère, mais avec des facteurs de risque. Les patients soumis à une intervention importante et à haut risque doivent bien sûr être protégés par l'HBPM, cette fois à la dose de 40 mg.

Tableau 5.18. Facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse chez les malades hospitalisés

Âge > 60 ans
Une ou plusieurs comorbidités médicales, par exemple maladies cardiaques, insuffisance respiratoire, maladie infectieuse aiguë
Obésité (indice de masse corporelle > 30 kg/m^2)
Opération chirurgicale abdominale/pelvienne importante
Cancer actif
Grossesse
Utilisation de contraceptif ou d'une thérapie de remplacement à base d'estrogène
Immobilité importante
Varices avec phlébite
Coma diabétique
Antécédents de maladie thrombo-embolique veineuse chez la personne ou chez un parent au premier degré
Thrombophilie
Maladie inflammatoire de l'intestin
Syndrome néphrotique

Traitement

Les caractéristiques cliniques et les examens concernant les thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire sont abordés au chapitre 10.

Traitement de la maladie thrombo-embolique établie

- Obtenir une preuve objective de thrombose dès que possible ; le traitement à l'héparine est souvent commencé sur la seule base d'une suspicion clinique.
- Effectuer les tests de coagulation et un comptage des plaquettes avant de lancer le traitement afin d'exclure une tendance thrombotique préexistante.
- Administrer l'HBPM lorsqu'il apparaît que les patients soigneusement sélectionnés peuvent être traités en ambulatoire en toute sécurité.
- Le traitement à la warfarine commence en même temps que l'administration d'héparine.
- La dose de warfarine est ajustée pour maintenir le RIN, généralement à deux à trois fois la valeur contrôle.
- L'héparine est superposée à la warfarine durant un *minimum* de 5 jours et est poursuivie jusqu'à ce que le RIN atteigne l'objectif mentionné ci-dessus (tableau 5.19).
- Les principaux effets secondaires du traitement par l'héparine sont les hémorragies et la thrombopénie. Les plaquettes doivent être comptées chez tous les patients recevant de l'héparine pendant plus de 5 jours.

Une anticoagulation pendant 6 semaines est suffisante en cas de première thrombose, déclenchée

Tableau 5.19. Indications pour l'anticoagulation orale et objectif du rapport international normalisé (RIN)

RIN cible	
2,5	Embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, thrombophilie héréditaire symptomatique, fibrillation auriculaire, cardioversion, thrombus mural, cardiomyopathie
3,5	Récidive de thrombo-embolie veineuse pendant le traitement à la warfarine, syndrome des antiphospholipides, prothèse valvulaire mécanique, thrombose d'un greffon artériel coronarien

en absence de facteur de risque persistant. Une anticoagulation à long terme est nécessaire pour les patients qui souffrent d'épisodes répétés ou qui sont exposés à des facteurs de risque permanents.

Autres médicaments anticoagulants

Voici de nouveaux anticoagulants dont l'usage n'est pas encore répandu.

- Le fondaparinux est un pentasaccharide synthétique qui inhibe le facteur X et agit comme l'HBPM.
- Les hirudines sont des inhibiteurs directs de la thrombine. La bivalirudine est utilisée dans les interventions coronariennes percutanées, alors que la lépirudine est administrée aux patients ayant une thrombopénie induite par l'héparine.
- Le dabigatran (inhibiteur direct de la thrombine) et le rivaroxaban (inhibiteur du facteur X) sont tous deux pris par voie orale et constituent des options pour la prophylaxie de la thrombo-embolie veineuse après prothèse totale de hanche ou du genou.

Médicaments

Fer par voie orale

L'apport nutritionnel de référence est de 8,7 mg pour les hommes et de 14,8 mg pour les femmes.

Indications

Traitement de la carence en fer et prophylaxie chez les patients avec risque de carence, par exemple malabsorption, ménorragie, grossesse et postgastrectomie. Ajouter un comprimé de 250 mg d'acide ascorbique au moment de la prise de fer améliore l'absorption (le fer est mieux absorbé à l'état d'ion ferreux [Fe^{2+}] et dans un environnement légèrement acide). Des préparations associant fer et acide folique sont prescrites pendant la grossesse pour les femmes qui pourraient être carencées en fer et en acide folique.

Préparations et posologie

Sulfate ferreux

Comprimés : 200 mg (65 mg de fer).

Traitement : 1 comprimé trois fois par jour – poursuivre pendant 3 mois après la normalisation du taux d'hémoglobine (le traitement devrait durer 6 mois) ; prophylaxie : 1 comprimé par jour.

Gluconate ferreux

Comprimés de 300 g (35 mg de fer).

Traitement : 2–6 comprimés par jour en doses fractionnées.

Effets secondaires

Constipation et diarrhée. Les nausées et les douleurs épigastriques sont liées à la quantité de fer élémentaire ingérée et sont plus faibles avec des préparations contenant une faible teneur en fer élémentaire, par exemple gluconate ferreux.

Précautions/contre-indications

Éviter l'utilisation prolongée à moins que ce ne soit nécessaire ; l'excrétion quotidienne du fer est de 1–2 mg par perte gastro-intestinale ; une utilisation prolongée peut entraîner une surcharge en fer.

Acide folique

L'apport nutritionnel de référence est de 200 mg/jour.

Indications

Anémie mégaloblastique par carence en folate, prévention de cette carence en cas d'hémolyse chronique, de dialyse rénale, de grossesse et prévention des anomalies du tube neural.

Préparations et posologie
Acide folique

Comprimés : 400 µg, 5 mg; sirop : 400 µg /ml, 2,5 mg/ml; injection : 15 mg/ml.

- Carence en folate : 5 mg par jour pendant 4 mois, entretien 5 mg par jour.
- Pour prévenir une première anomalie du tube neural : 400 µg par jour avant la conception et pendant la grossesse.
- Pour prévenir la récurrence d'anomalie du tube neural : 5 mg par jour avant la conception et pendant la grossesse.

Effets secondaires

Très rares réactions allergiques.

Précautions/contre-indications

L'acide folique ne devrait pas être utilisé en cas d'anémie mégaloblastique non diagnostiquée, sauf si la vitamine B_{12} est administrée en même temps, sinon une neuropathie pourrait être déclenchée.

Vitamine B_{12}

L'apport nutritionnel de référence est de 1,5 µg/jour.

Indications

Carence en vitamine B_{12}.

Préparations et posologie
Hydroxocobalamine

Injection : 1 mg/ml.

- Carence en vitamine B_{12} sans atteinte neurologique : 1 mg intramusculaire trois fois par semaine pendant 2 semaines, puis 1 mg tous les 3 mois à vie.
- Carence en vitamine B_{12} avec atteinte neurologique : 1 mg intramusculaire par jour pendant 6 jours puis 1 mg tous les 2 mois.

Cyanocobalamine

Comprimés : 50 µg; liquide : 35 µg/5 ml.

- Carence en vitamine B_{12} d'origine alimentaire : 50–150 µg ou plus par jour entre les repas.

Effets secondaires

Démangeaisons, fièvre, nausées, étourdissements, anaphylaxie après injection. Une hypokaliémie, parfois mortelle, est due à un changement de la teneur cellulaire en potassium lors de la correction d'une anémie due à une carence profonde en vitamine B_{12}.

Précautions/contre-indications

Contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à l'hydroxocobalamine ou à tout autre composant de la préparation.

Vitamine K

Mode d'action

Vitamine liposoluble nécessaire à la production de facteurs de coagulation du sang et des protéines nécessaires à une calcification normale des os. L'apport nutritionnel de référence est de 1 µg/kg de poids.

Indications

Une forme hydrosoluble est utilisée pour prévenir la carence chez les patients ayant une malabsorption des graisses (en particulier en cas d'obstruction biliaire ou de maladie hépatique) ; une forme intraveineuse est indiquée en cas d'anticoagulation excessive à la warfarine et chez un patient avec un RIN prolongé (dû à une malabsorption des graisses) qui est en train de saigner ou qui doit subir une intervention invasive, par exemple une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) ou une biopsie du foie.

Préparations et posologie
Phytoménadione

Vitamine K_1 comprimés : 10 mg; injection : 10 mg/ml.

- **Voie orale :** anticoagulation excessive (RIN > 8,0) : 0,5–2,5 mg.
- **IV :** anticoagulation excessive et saignements importants (quelle que soit la valeur du RIN) : 5 mg en 10 minutes avec un concentré de complexe prothrombinique ou du plasma frais congelé (15 ml/kg).

Phosphate sodique de ménadiol

Comprimés hydrosolubles : 10 mg.

Pour la prévention de la carence en vitamine K chez les patients absorbant mal les graisses : 10 mg par jour.

Effets secondaires

Anaphylaxie avec la préparation IV.

Précautions/contre-indications

Attention au ménadiol en cas de déficit en G6PD et de carence en vitamine E (risque d'hémolyse).

Médicaments agissant sur l'hémostase

Agents antiplaquettaires

- Aspirine, dipyridamole.
- Clopidogrel.
- Inhibiteur de la glycoprotéine GPIIb/IIIa.

Mode d'action

Ces agents diminuent l'agrégation plaquettaire et inhibent la formation de thrombus dans la circulation artérielle, là où les anticoagulants ont peu d'effet. L'aspirine inhibe de façon irréversible l'enzyme cyclo-oxygénase, réduisant la production de thromboxane A_2, un stimulateur de l'agrégation plaquettaire. Le dipyridamole empêche la phosphodiestérase de dégrader l'AMP cyclique, ce qui diminue l'activation plaquettaire par de multiples mécanismes. Le clopidogrel est un promédicament qui ne devient biologiquement actif qu'après avoir été métabolisé par le foie, en partie par le cytochrome P450 2C19. Il bloque la liaison de l'ADP aux récepteurs plaquettaires et inhibe l'activation du complexe GpIIb/IIIa et ainsi celle des plaquettes. Les inhibiteurs du complexe glycoprotéique GPIIb/IIIa (par exemple abciximab, eptifibatide, tirofiban) empêchent l'agrégation plaquettaire en bloquant la liaison du fibrinogène à ces récepteurs plaquettaires. Ils sont utilisés comme complément à une intervention coronarienne percutanée chez des patients sélectionnés atteints d'un syndrome coronarien aigu.

Préparations et posologie

Aspirine

Comprimés : 75 mg, 300 mg, également sous forme dispersible.

- Prévention secondaire des maladies cérébrovasculaires ou cardiovasculaires thrombotiques : 300 mg, puis dose d'entretien de 75 mg par jour.
- Prévention primaire lorsque l'on estime que le risque cardiovasculaire à 10 ans est ≥ 20 %, à condition que la pression artérielle soit contrôlée.
- Après un pontage coronarien : 75 mg par jour.
- En combinaison avec le clopidogrel – voir ci-dessous.
- Fibrillation auriculaire (cas sélectionnés, voir chap. 10) : 75 mg par jour.
- Douleurs musculosquelettiques transitoires et fièvre (voir chap. 7).

Dipyridamole

Comprimés : 25 mg, 100 mg; suspension buvable : 50 mg/ml; gélules à libération modifiée (GLM) : 200 mg.

- Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et des accidents ischémiques transitoires : 300–600 mg par jour en trois à quatre doses fractionnées avant un repas. GLM, 200 mg deux fois par jour.

Clopidogrel

Comprimés : 75 mg, 300 mg.

- Lorsque l'aspirine est contre-indiquée pour la prévention des événements athéroscléreux chez les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'infarctus du myocarde ou de maladie artérielle périphérique établie : 75 mg par jour.
- Après l'insertion d'une endoprothèse coronarienne : 300 mg par jour, puis 75 mg par jour avec de l'aspirine 75 mg par jour. Continuer le clopidogrel pendant 6 semaines; 12 mois en cas d'endoprothèse à élution médicamenteuse. Poursuivre l'aspirine indéfiniment.
- Syndrome coronarien aigu : 300 mg, puis 75 mg par jour, en plus de l'aspirine et d'autres traitements. Continuer le clopidogrel pendant 12 mois.

Effets secondaires

Tous les agents antiplaquettaires augmentent le risque de saignement. L'aspirine prédispose aux ulcères gastroduodénaux. Les patients ayant des antécédents d'ulcère doivent prendre en même temps un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) afin de prévenir une ulcération récurrente. Chez les patients ayant des antécédents de saignement d'un ulcère gastroduodénal au cours d'un traitement à l'aspirine, l'administration concomitante d'un IPP réduit plus la fréquence des récidives hémorragiques que l'administration de clopidogrel seul.

L'aspirine et le clopidogrel agissent pendant toute la durée de la vie des plaquettes, c'est-à-dire

7 à 10 jours. Pour les interventions chirurgicales, il faut arrêter l'aspirine si elle était indiquée pour une prévention primaire, mais continuer si l'indication était une prévention secondaire. Le clopidogrel est susceptible d'avoir été prescrit pour une indication à haut risque, par exemple afin de prévenir une thrombose sur endoprothèse coronarienne ; il ne doit donc pas être arrêté en période périopératoire sans discussion préalable avec l'équipe de cardiologie. Cependant, le risque de saignement périopératoire est élevé si le clopidogrel est poursuivi ; aussi, une intervention chirurgicale non urgente doit être reportée jusqu'à ce que le clopidogrel puisse être arrêté. En cas de chirurgie urgente, des saignements excessifs et incontrôlés sont traités par des transfusions de plaquettes.

Précautions/contre-indications

Un saignement en cours, l'hémophilie et d'autres troubles de l'hémostase sont des contre-indications. L'aspirine peut provoquer des bronchospasmes et doit être prescrite avec prudence chez les patients souffrant d'asthme. L'aspirine interagit avec un certain nombre d'autres médicaments, et son interaction avec la warfarine est un risque particulier (consulter le RCP pour plus de détails). Les médicaments qui inhibent le CYP2C19 (fluoxétine, moclobémide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacine, cimétidine, carbamazépine, oxcarbazépine et chloramphénicol) réduisent l'efficacité du clopidogrel et devraient être évités.

Inhibiteurs de la thrombine

- Héparine.
- Fondaparinux.
- Bivalirudine.

Mode d'action

L'héparine se lie à l'antithrombine (AT) et l'active. L'AT inactive la thrombine et d'autres protéases impliquées dans la coagulation du sang, notamment le facteur Xa. Le fondaparinux se lie aussi à l'AT, mais n'inhibe que le facteur Xa. La bivalirudine est un inhibiteur direct de la thrombine. C'est l'héparine qui est le plus souvent utilisée, généralement sous la forme de faible poids moléculaire.

Indications

L'héparine est utilisée dans la prévention et le traitement de la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, l'infarctus du myocarde et les syndromes coronariens aigus. L'HBPM, produite par la dégradation enzymatique ou chimique de la molécule d'héparine, est presque toujours utilisée pour ces indications. Pour les patients à haut risque de saignement, l'héparine non fractionnée (ce qui nécessite un suivi par la mesure du TCA) est plus adaptée que les HBPM parce que son effet peut être neutralisé rapidement par l'arrêt de la perfusion. Reportez-vous au RCP pour le dosage de l'héparine non fractionnée.

Préparations et posologie

HBPM

Enoxaparine – Injection : 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg, 150 mg.

- Prophylaxie des thrombo-embolies par injection sous-cutanée :
  - *Patients chirurgicaux :* risque modéré, 20 mg par jour jusqu'à ce que le patient soit entièrement mobile, avec la première dose 2 heures avant l'opération ; à haut risque, 40 mg par jour jusqu'à ce que le patient soit entièrement mobile, avec la première dose 12 heures avant l'intervention. Un traitement prolongé (après la sortie de l'hôpital) durant 4–6 semaines est recommandé pour les patients à haut risque, après une opération importante gynécologique ou orthopédique ainsi que pour la résection d'un cancer.
  - *Patients médicaux :* 40 mg par jour.
  - Chez tous les patients, il faut réduire la dose à 20 mg si le poids < 50 kg ou si la clairance de la créatinine est < 30 ml/min.
- Traitement de l'embolie pulmonaire et d'une thrombose veineuse profonde : 1,5 mg/kg (150 unités/kg) par injection sous-cutanée toutes les 24 heures, généralement pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'anticoagulation orale soit établie.
- Angor instable et syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST : 1 mg/kg (100 unités/kg) par injection sous-cutanée toutes les 12 heures en général durant 2–8 jours.

Effets secondaires

- Hémorragie.
- Thrombopénie, qui est d'origine immunitaire et ne se développe généralement qu'après 6–10 jours ; elle peut être compliquée par une thrombose. Une numération plaquettaire est recommandée pour les patients recevant de l'héparine pendant plus de 5 jours. Chez les patients qui développent une thrombopénie ou une réduction de 50 % du nombre de plaquettes, l'héparine doit être interrompue immédiatement et ne peut pas être reprise ultérieurement.
- Hyperkaliémie due à la sécrétion d'aldostérone.
- Ostéoporose après une utilisation prolongée.

Précautions/contre-indications

Les contre-indications sont : saignement en cours, troubles hémostatiques acquis ou héréditaires, thrombopénie (plaquettes $< 75 \times 10^9$/l), hémorragie cérébrale récente, maladie hépatique grave, hypertension non traitée (>230/120 mmHg), intervention chirurgicale récente aux yeux ou sur le système nerveux, antécédents de thrombopénie induite par l'héparine, ponction lombaire ou péridurale dans les 4 dernières heures ou prévue dans les prochaines 12 heures, AVC aigu (à discuter avec un spécialiste en AVC).

Anticoagulants oraux

Mode d'action

Ces agents inhibent la γ-carboxylation par la vitamine K des facteurs de coagulation II, VII, IX et X, ce qui les inactive. La surveillance repose sur le RIN.

Indications

Prophylaxie de l'embolisation dans la fibrillation auriculaire, cardioversion et cardiomyopathie dilatée (RIN cible 2,5) ; prophylaxie de l'embolisation après insertion de prothèses mécaniques aortiques (RIN cible 3,0) ou de la valve mitrale (RIN cible 3,5) ; prophylaxie et traitement d'une thrombose veineuse et d'une embolie pulmonaire (RIN cible 2,5). La warfarine prend au moins 48 à 72 heures pour que son effet anticoagulant s'exerce pleinement. Tous les patients débutant un traitement à la warfarine devraient recevoir un livret donnant des conseils sur le traitement, l'enregistrement du RIN et la posologie. Il est conseillé d'éviter le jus de canneberge (augmentation du RIN).

Préparations et posologie

Warfarine

Comprimés de : 1 mg, 3 mg, 5 mg.

- Pour une anticoagulation rapide en cas de maladie thrombo-embolique veineuse, la dose initiale est de 10 mg aux jours 1 et 2 avec des doses subséquentes ajustées en fonction du RIN. Une dose plus faible (5 mg) est utilisée chez les patients > 60 ans, de poids < 50 kg, avec un RIN de base > 1,4 ou chez des patients prenant des médicaments qui inhibent le métabolisme de la warfarine. En cas de fibrillation auriculaire, l'induction des effets de la warfarine doit être lente (1 mg par jour pendant une semaine), la posologie ultérieure dépendant du RIN.
- La dose d'entretien est généralement de 3–9 mg par jour, avec des prises orales à la même heure chaque jour. Le RIN doit être suivi quotidiennement durant les premiers jours de traitement, puis à intervalles plus longs en fonction de la réponse.

Effets secondaires

Chez les patients ayant un déficit en protéine C ou en protéine S, une nécrose cutanée survient peu de temps après le début du traitement.

Hémorragie : le traitement est fondé sur le RIN et selon l'importance du saignement.

- Hémorragie grave (intracrânienne, intrapéritonéale, intraoculaire, syndrome des loges musculaires, *ou* à risque mortel quel que soit l'orifice par lequel le sang s'échappe) ; arrêter la warfarine, administrer la phytoménadione (vitamine K_1), 5 mg en injection intraveineuse lente, et un concentré de complexe prothrombinique, 30–50 unités/kg *ou* du plasma frais congelé (15 ml/kg).
- RIN > 8, pas de saignement ni d'hémorragie mineure, arrêter la warfarine. En cas de facteurs de risque de saignement, donner de la vitamine K, 500 µg par injection intraveineuse lente ou 5 mg par voie orale.
- Tout autre RIN > valeurs cibles, arrêter la warfarine et redémarrer quand le RIN sera < 5.

Contre-indications

- Troubles hémostatiques sous-jacents (par exemple hémophilie, thrombopénie).
- Hypersensibilité à la warfarine ou à l'un des excipients.
- Après un AVC ischémique, durant 2–14 jours selon l'hypertension artérielle et la taille de l'infarctus.
- Chirurgie – arrêter la warfarine 3 jours avant l'opération si le risque d'hémorragie est grand. Dans la plupart des cas, la warfarine peut être reprise en postopératoire dès que le patient recommence à s'alimenter. Il n'est pas nécessaire d'arrêter la warfarine avant une extraction dentaire si le RIN est < 3.
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Ulcère gastroduodénal évolutif.
- Maladie hépatique grave.
- Grossesse – tératogène dans le premier trimestre et risque d'hémorragie placentaire ou fœtale au troisième trimestre. La warfarine peut être utilisée pendant l'allaitement.

Interactions médicamenteuses

De nombreux médicaments interagissent avec la warfarine (le RCP fournit la liste complète) et le RIN du patient doit être déterminé fréquemment, chaque fois qu'un médicament est ajouté ou retiré du schéma thérapeutique du patient. L'activité de la warfarine est particulièrement accrue par l'alcool, l'allopurinol, l'amiodarone, l'aspirine et les autres AINS, l'oméprazole, la ciprofloxacine, le clofibrate, le co-trimoxazole, le dipyridamole, les antibiotiques macrolides comme l'érythromycine, le métronidazole, les statines, le tamoxifène, la lévothyroxine. L'activité de la warfarine est diminuée particulièrement par la carbamazépine, la rifampicine, la rifabutine, la griséofulvine, et certains remèdes à base d'herbes, par exemple le millepertuis. L'activité de la warfarine peut être amplifiée ou atténuée par la phénytoïne, les corticoïdes et la cholestyramine. D'autres médicaments coadministrés avec la warfarine augmentent le risque de saignement et doivent être évités ; ce sont les médicaments antiplaquettaires (voir plus haut), les AINS et certains antidépresseurs, comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Médicaments fibrinolytiques

Mode d'action

Ces médicaments hydrolysent une liaison peptidique dans le plasminogène pour produire l'enzyme active, la plasmine, qui favorise la lyse du caillot.

Indications

- Infarctus aigu du myocarde dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes.
- Certains cas de maladie thrombo-embolique veineuse.
- AVC ischémique aigu dans les 4,5 heures d'apparition des symptômes.

Préparations et posologie

Alteplase

Injection : 10 mg (5,8 millions d'unités), 20 mg (11,6 millions d'unités) et 50 mg (29 millions d'unités)/flacon.

- Infarctus aigu du myocarde dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes : 15 mg par voie d'injection IV, avec ensuite une perfusion IV de 50 mg (chez les patients < 65 kg, 0,75 mg/kg) pendant 30 minutes, puis 35 mg (< 65 kg, 0,5 mg/kg) en 60 minutes. Pour un infarctus aigu du myocarde, dans les 6–12 heures de l'apparition des symptômes, 10 mg par injection IV, puis une perfusion IV de 50 mg pendant 60 minutes, et ensuite 4 perfusions de 10 mg toutes les 30 minutes ; dose maximale de 1,5 mg/kg chez les patients < 65 kg.
- Embolie pulmonaire massive avec hypotension : 10 mg par injection IV pendant 1–2 minutes, puis une perfusion IV de 90 mg pendant 2 heures ; dose maximale de 1,5 mg/kg chez les patients < 65 kg.
- AVC ischémique aigu, 900 µ/kg (au maximum 90 mg) en 60 minutes par perfusion IV ; on commence par une injection IV de 10 % de la dose. Lancer le traitement dès que possible (« *time is brain* ») ; 4,5 heures après l'apparition des symptômes, il faut renoncer.

Streptokinase

Injection : 1,5 million d'unités internationales.

- Infarctus du myocarde : 1,5 million d'unités en 60 minutes.
- Dans certains cas de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire, de thrombo-

embolie aiguë artérielle, de thrombose rétinienne centrale veineuse ou artérielle : perfusion IV de 250 000 unités en 30 minutes, puis en fonction de l'état clinique.

Effets secondaires

Le principal inconvénient est l'activation indiscriminée du plasminogène à la fois dans les caillots et la circulation, conduisant à un risque accru d'hémorragie. Les autres effets secondaires sont les arythmies cardiaques pendant la reperfusion du myocarde, l'hypotension et, avec la streptokinase, des réactions allergiques (bronchospasme, urticaire).

Contre-indications

Saignements gastro-intestinaux ou génito-urinaires (au cours des 21 jours précédents), dissection aortique, hypertension sévère non contrôlée (pression artérielle systolique >180 mmHg, pression artérielle diastolique >110 mmHg), anévrisme intracrânien, blessure grave suite à un traumatisme, une intervention chirurgicale ou localisée à la tête (au cours des 14 jours précédents), manœuvre diagnostique invasive (au cours des 7–10 jours précédents), AVC récent (autre qu'un AVC ischémique aigu), troubles hémostatiques, grossesse ou accouchement récent, RIN > 1,7 sous warfarine.

This page intentionally left blank

Maladies malignes

CHAPITRE 6

Le cancer est fréquent; après les maladies cardiovasculaires, il est la cause la plus fréquente de décès. La plupart des tumeurs résultent de mutations génétiques au sein d'une seule population de cellules souches, les anomalies s'accumulant au cours des divisions cellulaires ultérieures. Les gènes les plus souvent touchés sont ceux qui contrôlent les points de contrôle du cycle cellulaire, la reconnaissance des dommages de l'ADN, la réparation de l'ADN, l'apoptose, la différenciation et la prolifération cellulaires. Les mutations génétiques peuvent être :

- germinales – par exemple des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont à la base de la plupart des cas familiaux de cancer du sein. Le produit protéique de ces gènes mutés est incapable de se lier à l'enzyme de réparation de l'ADN, Rad51, et de le rendre capable de réparer les cassures de l'ADN.
- somatiques – en réponse à des carcinogènes environnementaux, par exemple fumer.

Diagnostic de malignité

Le diagnostic peut être posé dans les circonstances suivantes.

- Un *dépistage* chez une personne asymptomatique dans le but d'une détection du cancer avant que les symptômes ne se manifestent et dans l'espoir d'un meilleur résultat thérapeutique. Le dépistage peut s'adresser à une population donnée ou peut être restreint aux personnes à risque. En France, à ce jour, le dépistage est généralisé pour le cancer du sein et pour le cancer colorectal. Le dépistage individuel est recommandé aux personnes dont le risque est supérieur à la moyenne, généralement en raison d'antécédents familiaux; par exemple une coloscopie est indiquée chez quelqu'un dont un membre de la famille a été atteint d'un cancer du côlon à un jeune âge.
- La *surveillance* chez un patient atteint d'une maladie qui le prédispose à un cancer; par exemple chez un patient ayant une cirrhose, une échographie hépatique et le dosage de l'α-fœtoprotéine sérique sont utiles pour la détection d'un carcinome hépatocellulaire avant les manifestations cliniques.
- Les *examens* chez un patient symptomatique. Les symptômes sont le résultat :
  - de la tumeur primaire;
  - des métastases;
  - d'un syndrome paranéoplasique. C'est une conséquence du cancer, mais non liée à sa présence locale; le syndrome peut être causé par des hormones ou des cytokines sécrétées par le cancer; par exemple un cancer bronchique à petites cellules peut sécréter l'hormone corticotrope (ACTH) ou une réponse immunitaire dirigée contre le cancer peut être à la base d'une dermatomyosite;
  - d'effets non spécifiques comme une perte de poids, de la fatigue et de la léthargie.

Examens

- *Pour confirmer la présence d'une tumeur maligne chez un patient présentant des symptômes suspects.*

L'essentiel pour la médecine générale
© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Le diagnostic repose surtout sur l'imagerie radiologique (avec le test spécifique selon le site) et sur la biopsie d'une lésion suspecte (par exemple à l'endoscopie) avec examen histologique et recherche de marqueurs tissulaires. Les marqueurs tumoraux sériques (tableau 6.1) sont des protéines intracellulaires ou glycoprotéines de surface cellulaire libérées dans la circulation ; chez les patients atteints de cancer, leur concentration peut excéder les valeurs normales. Souvent, leur dosage est demandé à tort car les marqueurs tumoraux ne sont ni sensibles ni spécifiques d'une tumeur maligne particulière ; ils peuvent être augmentés dans des affections bénignes. Ils sont principalement utilisés pour le suivi thérapeutique.

- *Pour stadifier le cancer qui vient d'être diagnostiqué*. La stadification consiste à répartir les patients en groupes de pronostic différent, ce qui peut guider le choix du traitement. Les systèmes de stadification varient selon le type de tumeur ; ils peuvent être spécifiques à chaque site (voir « Lymphome de Hodgkin ») ou, comme la classification TNM (tumeur, ganglions [*nodes*], métastases), être adaptés aux cancers les plus courants.
- *Pour évaluer l'aptitude d'un patient à supporter le traitement envisagé* ; par exemple une étude approfondie des fonctions cardiaque et respiratoire avant une transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire.

Tableau 6.1. Marqueurs tumoraux sériques

α-fœtoprotéine	Carcinome hépatocellulaire et tumeur germinale gonadique non séminomateuse
β-gonadotrophine chorionique humaine (β-hCG)	Choriocarcinome, tumeurs des cellules germinales (testicules) et cancer du poumon
Antigène prostatique spécifique (PSA)	Cancer de la prostate
Antigène carcino-embryonnaire (CEA)	Cancer colorectal. Peut également être élevé dans d'autres cancers gastro-intestinaaux
CA-125	Cancer de l'ovaire. Peut également être élevé dans les cancers du sein, du col de l'utérus, de l'endomètre et du tractus digestif
CA19-9	Cancers gastro-intestinaux supérieurs
CA15-3	Cancer du sein
Ostéopontine	De nombreux cancers dont le mésothéliome

Traitement du cancer

La prise en charge des patients atteints de cancer doit être coordonnée par une équipe multidisciplinaire qui comprend, selon le type de tumeur, un chirurgien, un oncologue, un radiologue, un histopathologiste, un interniste, une infirmière spécialisée et parfois d'autres travailleurs de la santé, par exemple un(e) diététicien(ne). Afin que le patient soit bien informé sur chaque option thérapeutique, il importe que l'équipe ait un entretien avec lui à chaque étape du traitement.

Pour certaines tumeurs solides, le traitement (chimiothérapie, radiothérapie ou hormonothérapie) est administré après le traitement primaire, par exemple une résection chirurgicale, alors que la dissémination est indétectable, les patients étant exposés au risque de micrométastases. C'est ce qu'on appelle un *traitement adjuvant*. Le traitement *néoadjuvant* est administré avant le traitement primaire pour réduire la masse tumorale et faciliter l'exérèse ainsi que pour prévenir les micrométastases. Ces traitements augmentent les chances de guérison ou de survie sans rechute.

Chimiothérapie

Les médicaments de chimiothérapie d'usage courant sont nombreux. Ils endommagent directement l'ADN et/ou l'ARN et tuent les cellules en favorisant leur apoptose et parfois leur nécrose. Ils affectent donc non seulement les cellules tumorales, mais aussi les cellules normales à division rapide de la moelle osseuse, du tube digestif et de l'épithélium germinal.

Les effets secondaires incluent la myélosuppression, qui est suivie d'anémie, de thrombopénie et de neutropénie, une mucite, avec des ulcérations buccales, une perte de cheveux (alopécie) et une stérilité pouvant être irréversible. Afin de

minimiser ces effets secondaires, on administre la chimiothérapie par cures espacées, afin de permettre aux cellules de retrouver entre-temps un fonctionnement normal. Les nausées et les vomissements peuvent être importants avec certains médicaments, comme le cisplatine, et sont liés à une action directe de l'agent cytotoxique sur la zone chémoréceptrice du tronc cérébral. Des antiémétiques comme le métoclopramide et la dompéridone (voir en fin de chap. 3) sont utilisés au départ, mais il peut être nécessaire de recourir aux antagonistes du récepteur 5-HT_3 de la sérotonine (ondansétron et granisétron) associés à la dexaméthasone en cas de vomissements importants. La chimiothérapie elle-même peut provoquer des cancers, en particulier des leucémies aiguës qui surviennent des années après le traitement. Il existe d'autres effets secondaires qui sont spécifiques à une certaine classe de médicaments; par exemple les anthracyclines, comme la doxorubicine, peuvent être toxiques pour le cœur, alors que le cisplatine peut endommager le système nerveux et les reins.

Radiothérapie

L'irradiation induit des ruptures dans les brins d'ADN et l'apoptose. Les complications de la radiothérapie dépendent de la radiosensibilité des tissus normaux exposés au rayonnement. Il peut y avoir des dommages cutanés (érythème et desquamation), intestinaux (nausées, ulcérations des muqueuses et diarrhée), testiculaires (stérilité) et médullaires (anémie, leucopénie). Les effets secondaires généraux sont la léthargie et la perte d'énergie.

Hormonothérapie

L'hormonothérapie est utilisée dans le traitement des cancers du sein et de la prostate pour bloquer les effets des estrogènes et les androgènes qui peuvent agir comme facteurs de croissance. Le tamoxifène interagit avec les récepteurs des estrogènes, mais exerce un effet agoniste ou antagoniste selon les tissus; il est utilisé comme adjuvant dans le cancer du sein, en particulier en cas de métastases. Les inhibiteurs de l'aromatase, par exemple l'anastrozole, le létrozole et l'exémestane, bloquent la conversion des androgènes (synthétisés par les glandes surrénales) en estrone dans la graisse sous-cutanée des femmes ménopausées. Ils ont une efficacité supérieure au tamoxifène dans le traitement du cancer du sein métastatique et sont d'efficacité égale dans le cadre du traitement adjuvant. Les agonistes de la gonadolibérine (GnRH), par exemple la goséréline, qui diminue les taux d'androgènes circulants, et les antagonistes des récepteurs des androgènes, par exemple le flutamide, sont tous deux utilisés dans le traitement du cancer de la prostate.

Thérapie biologique

L'ingénierie génétique a fourni une gamme de molécules protéiques, des chimiokines, des cytokines ou des anticorps, à usage antitumoral.

- Des interférons tels que l'interféron alpha exercent divers effets dans le traitement des maladies malignes; ils inhibent la prolifération des cellules tumorales tout en stimulant les réponses immunitaires humorales et cellulaires contre la tumeur.
- Des interleukines ont une activité très large dans la coordination des fonctions cellulaires dans divers organes. L'interleukine 2 est utilisée contre le carcinome rénal et le mélanome.
- Les inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib, sunitinib, sorafenib) sont actifs sur la croissance, la différenciation et le métabolisme des cellules.
- Des agents antifacteur de croissance, par exemple le bevacizumab (anti-VEGF [*vascular endothelial growth factor*]) et le cétuximab (anti-EGFR [*epidermal growth factor receptor*]) sont ajoutés à la chimiothérapie pour améliorer la réponse.
- Un anti-CD20 (rituximab) agit sur les cellules B en inhibant CD20, qui joue normalement un rôle dans le développement et la différenciation des cellules B en plasmocytes. Un anti-CD52 (alemtuzumab) inhibe CD52 exprimé sur les lymphocytes T et B et les monocytes.
- Des facteurs de croissance hématopoïétiques tels que l'érythropoïétine et le G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) sont utilisés pour traiter l'anémie ou corriger la durée de la neutropénie qui suit la chimiothérapie.

Thérapie myéloablative et greffe de cellules souches hématopoïétiques

La thérapie myéloablative est le traitement qui recourt à une chimiothérapie à haute dose ou à une combinaison de chimiothérapie et radiothérapie, dans le but d'éliminer totalement de la moelle osseuse tant les cellules malignes que bénignes. Sans remplacement de la moelle osseuse par une greffe, le patient mourrait d'insuffisance médullaire. Pour restaurer la fonction, on dispose des moyens suivants.

- *Allogreffe* de moelle osseuse (GMO) : après un traitement myéloablatif, la moelle osseuse ou des cellules souches périphériques d'*une autre personne*, généralement un frère ou une sœur qui ont des antigènes leucocytaires humains (HLA) identiques, sont transférées par voie intraveineuse. L'immunosuppression est nécessaire pour prévenir le rejet de la greffe et la réaction du greffon contre l'hôte (*graft-versus-host* [GVH]). Ce syndrome est causé par l'agression des cellules de la peau, de l'intestin et du foie par des lymphocytes T du donneur, ce qui provoque une éruption maculopapuleuse, de la diarrhée et une nécrose hépatique. Cette réaction survient chez 30 à 50 % des receveurs de greffe et est potentiellement fatale. Après une GMO allogénique, la numération et la formule sanguine se normalisent généralement dans les 3 à 4 semaines. Le taux de mortalité est de 20 à 40 %, selon l'âge de la personne ; l'issue fatale est souvent causée par une infection ou une GVH.
- *Autogreffe* de cellules souches (celles-ci proviennent du patient lui-même). Elles sont collectées à partir de la moelle osseuse ou du sang périphérique avant une chimiothérapie myéloablative et sont stockées puis réinjectées plus tard. Le principal avantage est le peu de temps nécessaire à la récupération sanguine parce que les cellules souches du sang sont plus différenciées. Cette technique a été particulièrement efficace dans le traitement des rechutes de leucémie, des lymphomes, des myélomes et des tumeurs des cellules germinales.
- *Greffe syngénique* : les cellules sont prélevées chez un jumeau identique.
- *Greffe du sang de cordon ombilical* : elle est de plus en plus utilisée pour traiter les leucémies des adultes et des enfants.

Urgences oncologiques

Ces urgences peuvent être la conséquence de la tumeur elle-même ou d'une complication du traitement.

Le *syndrome de la veine cave supérieure* peut être causé par n'importe quelle masse médiastinale, mais le plus souvent il s'agit d'un cancer du poumon ou d'un lymphome. Des difficultés respiratoires ou de déglutition, un œdème facial et brachial et une congestion veineuse cervicale avec des veines dilatées dans la partie supérieure du thorax et des bras constituent le tableau clinique. Le traitement fait appel aux corticoïdes, à une endoprothèse vasculaire et à une radiothérapie et une chimiothérapie pour les tumeurs sensibles.

Le *syndrome aigu de lyse tumorale* survient à la suite du traitement, produisant une destruction massive et rapide des cellules tumorales, ce qui entraîne une augmentation des taux sériques d'urate, de potassium et de phosphate, mais avec une hypocalcémie. Il survient le plus souvent comme complication du traitement d'une leucémie aiguë ou d'un lymphome de haut grade, à moins que des mesures préventives ne soient prises. L'hyperuricémie et l'hyperphosphatémie entraînent des lésions rénales aiguës par les dépôts d'urate et de phosphate de calcium dans les tubules rénaux. La prévention et le traitement sont fondés sur l'allopurinol, la rasburicase (urate oxydase) et une hydratation importante, par exemple 4 à 5 litres par jour par perfusion intraveineuse avant et durant la chimiothérapie.

La compression de la moelle épinière, la septicémie neutropénique, l'hypercalcémie et la pression intracrânienne sont traitées ailleurs dans ce livre.

Leucémies

Les leucémies sont des tumeurs malignes des cellules souches hématopoïétiques, caractérisées par le remplacement de la moelle osseuse par des cellules néoplasiques. Dans la plupart des cas, les cellules leucémiques débordent dans le sang, où elles peuvent devenir très nombreuses. Les cellules

peuvent aussi infiltrer le foie, la rate, les ganglions lymphatiques et d'autres tissus. Ce sont des maladies relativement rares, avec une incidence annuelle de 10 pour 100 000.

Classement général. Les cellules leucémiques peuvent être caractérisées par microscopie optique et par l'expression d'enzymes cytosoliques et d'antigènes de surface. Ces particularités reflètent la lignée et le degré de maturité du clone leucémique. Sur la base de la vitesse d'évolution de la maladie, on distingue des formes aiguës ou chroniques. Chaque leucémie peut ensuite être classée comme myéloïde ou lymphoïde, selon le type cellulaire impliqué :

- leucémie aiguë myéloïde (LAM) ;
- leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) ;
- leucémie myéloïde chronique (LMC) ;
- leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Étiologie

Dans la plupart des cas, l'étiologie est inconnue, mais plusieurs facteurs sont incriminés.

Facteurs génétiques

Ces facteurs sont suggérés par l'incidence accrue chez les patients ayant des anomalies chromosomiques (par exemple trisomie 21) et chez les jumeaux identiques. Des anomalies chromosomiques ont été décrites chez des patients atteints de leucémie. La première décrite a été le chromosome Philadelphie (Ph), que l'on trouve dans 95 % des cas de LMC et chez certains patients atteints de LAL. Dans le chromosome Ph, le bras long du chromosome 22 est raccourci par translocation réciproque sur le bras long du chromosome 9 (t(9 ; 22)). La protéine produite à partir du gène de « fusion », *BCR-ABL*, exerce une activité tyrosine kinase, c'est-à-dire une activité de phosphorylation renforcée par rapport à la protéine normale, ce qui modifie la croissance, l'attachement au stroma et l'apoptose des cellules.

Les cellules leucémiques de la plupart des patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire (LAP ou LAM 3) ont la translocation t(15 ; 17) impliquant le récepteur alpha de l'acide rétinoïque (*RARα*) sur le chromosome 17 et le gène de la leucémie promyélocytaire (*PML*) sur le chromosome 15. La protéine de fusion PML-RARα est moins sensible à l'acide rétinoïque et prévient ainsi la différenciation des cellules myéloïdes.

Facteurs environnementaux

- Produits chimiques, par exemple des composés benzéniques utilisés dans l'industrie.
- Médicaments, par exemple une LAM peut survenir après un traitement par des agents alkylants, comme le melphalan.
- L'exposition aux radiations provoque des dommages génétiques aux précurseurs hématopoïétiques ; l'incidence de leucémie a augmenté chez les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki ainsi que chez les patients traités par des rayonnements ionisants.

Leucémie aiguë

Les leucémies aiguës sont caractérisées par une prolifération clonale de précurseurs myéloïdes ou lymphoïdes avec diminution de la différenciation en cellules matures. Les cellules leucémiques s'accumulent dans la moelle osseuse, dans le sang et divers tissus avec une diminution des globules rouges, des plaquettes et des neutrophiles.

Épidémiologie

Les deux types de leucémie aiguë peuvent survenir dans tous les groupes d'âge, mais la LAL est surtout une maladie de l'enfance, alors que la LAM est plus fréquente chez les adultes d'âge moyen et avancé.

Caractéristiques cliniques

Ce sont les conséquences de l'insuffisance médullaire : anémie, hémorragie et infection, par exemple maux de gorge et pneumonie. Parfois, des adénopathies et une hépatosplénomégalie sont palpables.

Examens

Le diagnostic définitif est fondé sur le frottis sanguin et le myélogramme. La distinction des sous-types différents (tableau 6.2) repose sur la morphologie et l'immunophénotypage ainsi que sur les études cytogénétiques des blastes. Les bâtonnets d'Auer (un agglomérat de granules cytoplasmiques) dans les blastes sont

Tableau 6.2. Classification des leucémies aiguës proposée par l'Organisation mondiale de la santé

a. LAM (leucémie aiguë myéloïde)
1. LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes (y compris la leucémie aiguë promyélocytaire avec t (15 ; 17) ou des variantes
2. LAM avec dysplasie multilignée (souvent secondaire à des syndromes myélodysplasiques)
3. LAM et SMD, liée à la thérapie, survenant après chimiothérapie ou radiothérapie
4. LAM – autres, n'entrant pas dans les catégories précédentes.
b. LAL (leucémie aiguë lymphoblastique)
1. LAL à précurseurs B
2. Leucémie de type Burkitt
3. LAL à précurseurs T

pathognomoniques de la LAM. Si le patient a de la fièvre, des hémocultures et une radiographie du thorax sont indispensables.

- L'hémogramme montre une anémie et une thrombopénie. Le nombre de globules blancs est généralement élevé, mais peut être normal ou bas.
- Le frottis sanguin montre des blastes leucémiques caractéristiques.
- Le myélogramme montre généralement une densité cellulaire accrue, avec un pourcentage élevé d'anomalies des blastes lymphoïdes ou myéloïdes.
- Une ponction lombaire avec examen du liquide céphalorachidien est effectuée après que les blastes ont été éliminés du sang dans tous les cas de LAL ou de LAM avec une composante monoblaste/monocytaire, celle-ci constituant un risque d'invasion du système nerveux central (SNC).

Soins

L'objectif thérapeutique initial est de ramener le sang et la moelle osseuse dans les normes (rémission complète) au moyen d'une « chimiothérapie d'induction » adaptée au type de leucémie et aux facteurs de risque individuels. La réussite ou l'échec dépendent des caractéristiques cytogénétiques. Une induction de rémission réussie doit être suivie d'un traitement complémentaire (consolidation), dont les détails dépendent du type de leucémie, des facteurs de risque du patient et de sa tolérance au traitement. Sans traitement de consolidation, la récidive est quasi certaine.

Thérapie de soutien. Avant de commencer le traitement, il faut administrer les soins suivants :

- corriger l'anémie et la thrombopénie par l'administration de sang et de plaquettes ;
- traiter les infections avec une antibiothérapie intraveineuse ;
- prévenir le syndrome de lyse tumorale aiguë (voir plus haut).

Traitement

Leucémie aiguë myéloïde

Un traitement à visée curative est appliqué chez la plupart des adultes âgés de moins de 60 ans et qui n'ont pas de comorbidité significative.

- *Risque faible d'échec thérapeutique (d'après les caractéristiques cytogénétiques).* Une combinaison modérément intensive de chimiothérapie par voie intraveineuse, par exemple la cytarabine (cytosine arabinoside) et la daunorubicine en cures séparées par un intervalle pour permettre la récupération médullaire entre les deux, est suivie d'un traitement de consolidation comportant un minimum de quatre cycles avec des intervalles de 3 à 4 semaines.
- *Risque intermédiaire.* Consolider la chimiothérapie pour induire une rémission suivie, en dépit des risques, d'une greffe de moelle osseuse allogénique compatible provenant d'un frère ou d'une sœur.
- *Risque élevé d'échec thérapeutique.* Ces cas ne sont curables que par une greffe allogénique ; malheureusement, ils deviennent à « haut risque », car avec l'âge la toxicité de ce traitement augmente considérablement.

Leucémie aiguë promyélocytaire

La LAP se complique souvent d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), qui peut s'aggraver au début du traitement. La prise en charge des cas de CIVD est décrite au chapitre 5. Un progrès thérapeutique majeur a été la découverte empirique que l'acide tout-*trans*-rétinoïque

(ATRA ou trétinoïne) provoquait la différenciation des promyélocytes et l'inversion rapide de la tendance hémorragique. Il est devenu habituel de traiter une LAP avec l'ATRA associé à la chimiothérapie et de suivre, après le succès de l'induction de la rémission, avec ATRA en cure d'entretien. Comme dans d'autres formes de LAM, la phase d'induction de rémission est nécessaire pour une survie à long terme.

Pronostic. Une rémission complète sera obtenue chez environ trois-quarts des patients de moins de 60 ans, l'échec étant dû à la résistance de la leucémie ou à la mort par infection ou, plus rarement, par hémorragie. Environ 50 % des patients ayant bénéficié d'une rémission complète seront guéris (soit environ 30 % de l'ensemble des patients). Le traitement d'une récidive est entrepris sur une base individuelle ; le pronostic global est très défavorable ; toutefois, dans quelques cas, une seconde rémission peut être obtenue. Sans transplantation allogénique, une longue survie à la suite d'une récidive est rare.

Leucémie aiguë lymphoblastique

Les principes thérapeutiques diffèrent par des détails de ceux des LAM. L'induction de la rémission est entreprise avec une chimiothérapie d'association, incluant la vincristine, la dexaméthasone, l'asparaginase et la daunorubicine. Les détails de consolidation seront déterminés par le risque anticipé d'échec, mais cette phase thérapeutique est généralement fondée sur une chimiothérapie intensive suivie d'un traitement d'entretien pendant 2 ans pour réduire le risque de récurrence. La LAL a une propension à impliquer le SNC ; c'est pourquoi le traitement inclut également des médicaments prophylactiques intrathécaux, le méthotrexate ou la cytarabine (cytosine arabinoside). L'irradiation crânienne est appliquée aux personnes à risque très élevé ou aux patients symptomatiques.

Le pronostic de la LAL chez les enfants est excellent ; pratiquement tous atteignent une rémission complète, et 80 % sont en vie et sans maladie après 5 ans. Les résultats chez les adultes ne sont pas aussi favorables ; le pronostic s'aggrave avec l'âge. Globalement, environ 70 à 80 % parviennent à une rémission complète, mais environ 30 % seulement guérissent.

Leucémie myéloïde chronique

Caractéristiques cliniques

Une LMC survient le plus souvent à un âge mûr et se caractérise par la présence du chromosome de Philadelphie (Ph). Le début est insidieux, avec fièvre, perte de poids, sueurs et des symptômes d'anémie. Une splénomégalie massive est caractéristique.

Non traitée, cette phase chronique dure 3 à 4 ans, puis est souvent suivie par une transformation blastique avec développement d'une leucémie aiguë (généralement myéloïde aiguë) suivie, fréquemment, d'une mort rapide. Plus rarement, la LMC se transforme en une myélofibrose qui peut entraîner la mort par insuffisance médullaire.

Examens

- L'hémogramme révèle habituellement une anémie et un nombre de globules blancs élevé (souvent > 100×10^9/l). Le nombre de plaquettes peut être faible, normal ou élevé.
- Le myélogramme montre une moelle hypercellulaire avec une augmentation des progéniteurs myéloïdes. La cytogénétique et la RT-PCR (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*) mettent en évidence le chromosome Ph et l'oncogène *BCR-ABL*.

Soins

L'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase, qui bloque spécifiquement l'action enzymatique de la protéine de fusion BCR-ABL, est le traitement en première ligne pour la phase chronique. L'imatinib induit une réponse hématologique complète chez plus de 95 % des patients, et 70 à 80 % d'entre eux n'ont plus de transcrits de *BCR-ABL* détectables dans le sang ; ce médicament assure une survie sans rechute et qui semble globalement meilleure que celle obtenue par d'autres traitements. L'imatinib peut être poursuivi indéfiniment.

En cas de phase aiguë (transformation blastique), la plupart des patients ne répondent que brièvement à l'imatinib ; dans l'espoir de parvenir à une deuxième phase chronique, on recourt alors à une autre chimiothérapie semblable à celle de la leucémie aiguë.

Leucémie lymphoïde chronique

La LLC est une maladie incurable des personnes âgées, caractérisée par une prolifération incontrôlée et l'accumulation de lymphocytes B matures (bien que des LLC à cellules T puissent également survenir).

Caractéristiques cliniques

La LLC suit généralement un cours indolent. Le début est généralement asymptomatique, la seule anomalie n'étant souvent qu'une lymphocytose. Les symptômes sont une conséquence de l'insuffisance médullaire : anémie, infections et saignements. Une hémolyse auto-immune contribue à l'anémie. Certains patients restant asymptomatiques, le diagnostic peut être posé à l'occasion d'un hémogramme effectué pour une raison différente. Le tableau clinique peut comporter des adénopathies et, dans la maladie avancée, une hépatosplénomégalie.

Examens

- L'hémogramme montre un nombre élevé de globules blancs avec lymphocytose ($>5 \times 10^9$/l), éventuellement une anémie et une thrombopénie.
- Le frottis sanguin montre des petits lymphocytes matures, dont certains ont une forme altérée; cette déformation est un artéfact lié à la fragilité des cellules qui ne résistent pas à l'étalement.
- La moelle osseuse, comme le sang, est en général fortement infiltrée par des lymphocytes.
- Une immunophénotypage est indispensable afin d'exclure une lymphocytose réactive et d'autres tumeurs lymphoïdes.
- La cytogénétique, en identifiant la mutation spécifique, peut être utile pour l'évaluation du pronostic.

Soins

La décision de traiter dépend du stade de la maladie et, plus récemment, des marqueurs cytogénétiques. À un stade précoce, on se limite à suivre l'évolution de la maladie, alors qu'à un stade avancé un traitement est toujours et immédiatement instauré. D'autres indications thérapeutiques sont l'anémie, les infections récurrentes, l'inconfort splénique et la maladie progressive.

Le chlorambucil oral, avec ou sans prednisolone, réduit le nombre de cellules sanguines, diminue la lymphadénopathie et la splénomégalie, et réussit à contrôler la maladie. La moelle osseuse revient rarement à la normale.

Un analogue purique, la fludarabine en combinaison avec le cyclophosphamide et/ou le rituximab, a un impact plus important sur la moelle osseuse et peut induire une rémission complète. L'alemtuzumab est utilisé chez les patients chez lesquels la maladie n'a pas répondu à la fludarabine.

Pronostic

La survie médiane après le diagnostic est très variable et est étroitement corrélée avec le stade de la maladie au moment du diagnostic et des résultats de la cytogénétique; par exemple chez les patients avec les délétions 17p ou 11q (les sites de deux gènes suppresseurs de tumeur), le risque de ne pas répondre au traitement initial est élevé et leur état peut se dégrader rapidement. Chez d'autres patients, l'espérance de vie est quasi normale.

Lymphomes

Les lymphomes sont des transformations néoplasiques des lymphocytes B ou T, présents principalement dans les tissus lymphoïdes. Ils sont plus fréquents que les leucémies et, pour des raisons encore inconnues, leur incidence augmente. Sur la base de l'apparence histologique, la maladie est classée en lymphome de Hodgkin et lymphome non hodgkinien (LNH).

Lymphome de Hodgkin

Le lymphome de Hodgkin touche principalement des jeunes adultes. Une infection antérieure par le virus d'Epstein-Barr (EBV) semble jouer un rôle dans la maladie de certains patients.

Caractéristiques cliniques

Une hypertrophie indolore des ganglions lymphatiques (souvent les ganglions cervicaux) est la manifestation la plus commune. À la palpation, ceux-ci ont une consistance caoutchouteuse; une hépatosplénomégalie peut également être palpable. Les symptômes systémiques sont : fièvre,

sueurs nocturnes et perte de poids (> 10 % dans les 6 mois précédents). (Ces manifestations sont appelées symptômes « B », car ils ont un intérêt pronostique et sont repris dans la stadification des lymphomes [NdT].) D'autres symptômes tels que prurit, fatigue, anorexie et douleur induite par l'alcool dans les ganglions hypertrophiés peuvent également survenir.

Examens

- L'hémogramme peut être normal ou montrer une anémie normochrome normocytaire.
- La vitesse de sédimentation (VS) est généralement élevée et constitue un indicateur de l'activité de la maladie.
- La biochimie hépatique peut être anormale, avec ou sans atteinte du foie.
- Une augmentation de lactate déshydrogénase (LDH) dans le sérum est un marqueur pronostique défavorable.
- La radiographie thoracique peut montrer un élargissement du médiastin dû à l'hypertrophie des ganglions.
- Le diagnostic repose sur la biopsie d'un ganglion lymphatique ; l'examen histologique montre des cellules de Reed-Sternberg (lymphocytes B malins binucléés ou multinucléés) parmi une riche population bénigne de petits lymphocytes et d'histiocytes.
- La stadification de la maladie est fondée sur la tomodensitométrie (TDM), qui peut montrer des ganglions intrathoraciques, abdominaux et pelviens. La tomographie par émission de positons (TEP) est utilisée de plus en plus pour la stadification, l'évaluation de la réponse au traitement et les choix thérapeutiques.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel porte sur tout autre cause de lymphadénopathie (tableau 6.3). Des ganglions lymphatiques restant hypertrophiés doivent toujours être excisés pour examen histologique et microbiologique à des fins diagnostiques.

Soins

Le traitement peut avoir un but curatif. Le choix du traitement dépend :

- du stade (tableau 6.4) ;

Tableau 6.3. Diagnostic différentiel des adénopathies

Localisées	Généralisées
Infection locale – Infection pyogénique, par exemple amygdalite – Tuberculose	Infection – Virus d'Epstein-Barr – Cytomégalovirus – *Toxoplasma* spp. – Tuberculose – Infection par le VIH
Lymphome	Lymphome
Carcinome secondaire	Leucémie
	Maladie systémique – Lupus érythémateux disséminé – Sarcoïdose – Polyarthrite rhumatoïde
	Réaction médicamenteuse, par exemple phénytoïne

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau 6.4. Stadification du lymphome de Hodgkin

Stade	Définition
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire ou d'un seul organe ou site extralymphatique
II	Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme, ou atteinte localisée d'un organe, ou d'un site extralymphatique et d'au moins une aire ganglionnaire du même côté du diaphragme
III	Atteinte d'aires ganglionnaires des deux côtés du diaphragme, qui peut également être accompagnée par une atteinte de la rate (IIIS) ou par une atteinte localisée d'un organe, ou site extralymphatique (IIIE), ou les deux (IIISE)
IV	Atteinte diffuse ou disséminée d'un ou de plusieurs organes ou tissus extralymphatiques, avec ou sans atteinte ganglionnaire associée

Chaque stade peut aussi être classé A (pas de symptômes « B ») ou B (avec symptômes «B»), X (maladie massive) ou E (atteinte d'un seul site extraganglionnaire contigu ou proche de l'aire ganglionnaire connue).

- des sites impliqués ;
- de la masse des ganglions envahis ;
- des symptômes B.

La *maladie à un stade «précoce»* (stade IA, IIA, sans ganglions massifs) est traitée par une chimiothérapie de courte durée ; elle est dite ABVD (pour antracycline [*d*oxorubicine], *b*léomycine, *v*inblastine, *d*acarbazine) et est suivie d'une irradiation des sites concernés.

La *maladie avancée* (tous les autres stades) est traitée avec une chimiothérapie combinée cyclique (8 cycles d'ABVD) avec irradiation des adénopathies massives. La TEP permet de suivre l'activité de la maladie après traitement et de distinguer la tumeur active (TEP positive) d'une nécrose ou fibrose (TEP négative) dans les masses résiduelles. L'irradiation, avec ses complications, peut être omise lorsque les masses sont TEP négatives après chimiothérapie.

Le pronostic est lié au stade de la maladie au moment du diagnostic, avec un taux de survie à 5 ans de plus de 90 % au stade I, diminuant à 60 % au stade IV. Les symptômes B sont de mauvais pronostic.

Lymphome non hodgkinien

Ce sont des tumeurs malignes du système lymphoïde classées séparément du lymphome de Hodgkin. La plupart (70 %) dérivent des lymphocytes B et 30 % des T. Il s'agit d'une expansion lymphocytaire, clonale et maligne, qui survient à différents stades de différenciation. En général, les néoplasmes des lymphocytes matures qui ne se divisent pas sont peu agressifs, alors que ceux des cellules qui prolifèrent (par exemple lymphoblastes, immunoblastes) le sont beaucoup plus. Cette répartition est d'application pour chaque type de lymphome, qu'il touche les cellules B, T ou NK (*natural killer*) ; par exemple, on distingue un lymphome à précurseurs B. La classification se poursuit alors sur la base des résultats de la cytogénétique et de l'immunophénotypage. L'étiologie est inconnue dans la plupart des cas, mais certains sont associés à une infection spécifique ; par exemple *Helicobacter pylori* serait impliqué dans le lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*).

Caractéristiques cliniques

Rare avant l'âge de 40 ans, un lymphome se manifeste par l'élargissement indolore de ganglions lymphatiques périphériques. Comme dans le lymphome de Hodgkin, des symptômes systémiques peuvent survenir. L'implication extraganglionnaire est plus fréquente que dans le lymphome de Hodgkin et presque n'importe quel organe du corps peut être impliqué. L'infiltration médullaire conduit à l'anémie, à des infections récurrentes et à des saignements. Le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary sont les manifestations d'un lymphome T infiltrant la peau.

Examens

- L'hémogramme peut montrer une anémie. Un nombre élevé de globules blancs ou une thrombopénie suggère l'implication de la moelle osseuse. La VS peut être accélérée.
- La biochimie hépatique peut être anormale si le foie est impliqué.
- Les taux de lactate déshydrogénase sérique et de β_2-microglobuline sont des marqueurs pronostiques.
- L'imagerie (radiographie thoracique, TDM, TEP et scintigraphie au gallium) contribue à la stadification.
- Une aspiration de moelle osseuse et une biopsie au trépan confirmeront l'implication médullaire.
- Une biopsie ganglionnaire est nécessaire pour un diagnostic définitif et l'identification du sous-type.

Soins

Le traitement dépend du type de lymphome et de sa gravité, exprimée selon la stadification utilisée pour la maladie de Hodgkin. Le *lymphome diffus à grandes cellules B* est le plus fréquent ; le traitement de première ligne consiste en une combinaison cyclique de chimio- et d'immunothérapie : cyclophosphamide, hydroxydaunorubicine, vincristine (Oncovin®), prednisolone et rituximab (cette cure est désignée par le sigle CHOP + R), avec irradiation en cas d'adénopathie massive. Quand la maladie est diagnostiquée à un stade précoce, ce traitement guérit 60 à 70 % des patients.

- Le *lymphome gastrique primitif* est souvent associé à l'infection à *H. pylori*. Le traitement éradicateur de l'infection (voir chap. 3) suffit généralement, à condition qu'il n'existe aucun signe de la maladie en dehors de l'estomac. Il doit être suivi étroitement par des contrôles endoscopiques.
- Le *lymphome de Burkitt* se développe surtout chez les enfants africains, et est associé à l'EBV. Des tumeurs maxillaires sont fréquentes, habituellement avec une implication gastro-intestinale. Le traitement consiste en une chimiothérapie combinée cyclique.

Paraprotéinémies

Myélome multiple

Le myélome multiple est un cancer des plasmocytes présents dans la moelle osseuse; il représente 1 % de toutes les maladies malignes. La prolifération clonale de ces cellules s'accompagne en général d'une production d'immunoglobulines monoclonales (paraprotéines), qui dans la plupart des cas sont des IgG ou IgA. La paraprotéinémie peut être associée à l'excrétion de chaînes légères dans l'urine (protéine de Bence Jones); elles sont soit kappa soit lambda; parfois, on trouve des chaînes légères sans paraprotéinémie.

Caractéristiques cliniques

L'âge où il se manifeste le plus souvent est 60 ans. Voici son tableau clinique.

- *Destruction osseuse* – l'augmentation de l'ostéoclasie provoque des douleurs osseuses (surtout des dorsalgies), des lésions ostéolytiques, des fractures pathologiques, une compression de la moelle épinière et une hypercalcémie.
- *Infiltration de la moelle osseuse par des plasmocytes* – cela entraîne une anémie, des infections et des saignements.
- *Lésions rénales aiguës* – celles-ci ont des causes multiples : dépôt de chaînes légères dans les tubules, hypercalcémie, hyperuricémie et dépôts rénaux de substance amyloïde.

Les paraprotéines peuvent former des agrégats dans le sang, ce qui accroît considérablement la viscosité, pouvant entraîner une vision floue, une gangrène et des saignements. Les infections sont dues aussi à une réduction des taux normaux d'immunoglobulines polyclonales (parésie immunitaire).

Examens

Le diagnostic repose sur au moins deux des trois observations suivantes :

- paraprotéinémie mise en évidence par immunofixation des protéines sériques ou protéine de Bence Jones dans les urines;
- lésions osseuses lytiques en TDM ou IRM;
- augmentation du nombre de plasmocytes dans la moelle osseuse obtenue par aspiration ou par biopsie au trépan.

D'autres examens essentiels sont :

- un hémogramme, qui peut montrer une anémie, une thrombopénie et une leucopénie; la VS est presque toujours accélérée;
- la biochimie sérique peut révéler des signes d'insuffisance rénale et une hypercalcémie; la phosphatase alcaline est habituellement normale;
- les taux sériques de la β_2-microglobuline et de l'albumine sont des marqueurs pronostiques.

Soins

Avec des soins de soutien, la chimiothérapie et une autogreffe de cellules souches, la survie médiane est maintenant de 5 ans, même de 10 ans chez certains patients. Les jeunes patients recevant une thérapie plus intensive peuvent dépasser ce délai.

La thérapie de soutien inclut la correction de l'anémie par l'érythropoïétine ou des transfusions sanguines, une lutte efficace contre les infections et le traitement des douleurs osseuses par radiothérapie ou par de fortes doses de dexaméthasone. Les lésions rénales aiguës (voir chap. 9) et l'hypercalcémie (voir chap. 14) peuvent être corrigées simplement par une hydratation adéquate. L'évolution de la maladie osseuse est réduite par des bisphosphonates, par exemple le zolédronate, qui inhibent l'ostéoclasie. L'hyperviscosité est traitée par plasmaphérèse associée à un traitement systémique.

Un traitement spécifique implique une chimiothérapie combinant le melphalan (un agent alkylant),

la prednisolone et le thalidomide. Les patients plus jeunes (< 65 à 70 ans) sont traités par des doses élevées de melphalan et leurs cellules souches sanguines sont collectées et mises en réserve. En cas de rechute, on recourt au lénalidomide, un analogue du thalidomide, et au bortezomib, un inhibiteur du protéasome.

Gammapathie monoclonale de signification indéterminée

Une paraprotéine (souvent IgA), sans les manifestations caractéristiques du myélome, peut être détectée à l'électrophorèse du sérum, habituellement chez des patients âgés. Les patients sont en général asymptomatiques et aucun traitement n'est nécessaire. Un suivi est recommandé car 20 à 30 % vont développer un myélome multiple dans les 25 ans.

Médecine palliative et contrôle des symptômes

Par soins palliatifs, on entend la prise en charge multidisciplinaire de patients en phase terminale. Il peut s'agir de patients atteints de cancer ou d'une autre maladie chronique : une défaillance cardiaque, pulmonaire ou rénale, une affection neurologique ou une infection par le VIH. Tous doivent bénéficier de ces soins, dont l'objectif est d'assurer une qualité de vie aussi longtemps que possible. Il faut soulager les souffrances, recourir aux services de soutien et impliquer les patients et leur famille, notamment dans les décisions concernant la fin de vie.

Traitement de la douleur

Pour réussir à soulager la douleur, il faut tenir compte des caractéristiques des patients : leur humeur, leurs réactions antérieures aux analgésiques et leur crainte des opioïdes, sans oublier la cause de la douleur. Celle-ci peut être contrôlée chez la plupart des patients par une approche graduelle. L'échelle analgésique de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) guide le choix de l'analgésie en fonction de la gravité des douleurs (fig. 6.1). La morphine est l'opiacé le plus couramment utilisé mais, si possible, elle ne devrait être administrée régulièrement que par la bouche.

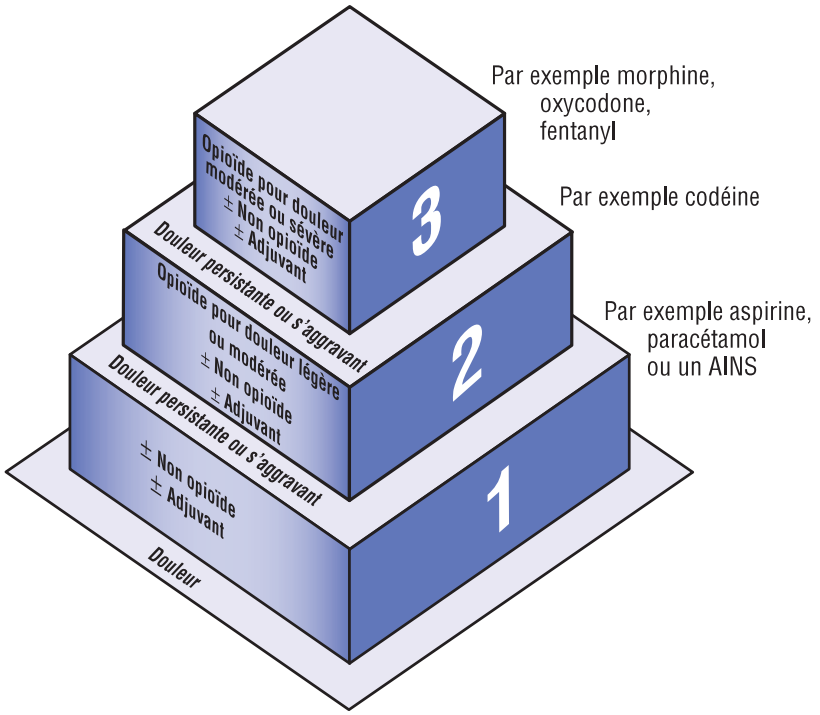


Figure 6.1. Afin que la douleur soit traitée le plus efficacement possible, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a proposé une échelle analgésique à trois niveaux. Il est recommandé de choisir le médicament dont l'effet maximal est adapté à l'intensité de la douleur. Si celle-ci est sévère et résiste à l'analgésie, il faut alors passer au palier supérieur.
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien.

- *Adapter la dose de morphine* nécessite d'utiliser une préparation qui assure une libération rapide mais prolongée, par exemple 5 à 10 mg sous forme d'élixir ou de comprimé toutes les 4 heures, selon le poids, la fonction rénale et l'utilisation d'autres opioïdes plus faibles. Des doses supplémentaires sont justifiées en cas de paroxysme douloureux aussi souvent que nécessaire. Les besoins quotidiens peuvent être évalués après 24 heures et la dose habituelle ajustée.
- Le *soulagement de la douleur* peut être maintenu par un système de libération contrôlée de la morphine. Après le choix de la dose adéquate, on peut passer à une préparation à libération contrôlée, par exemple 20 mg d'élixir toutes les 4 heures = 60 mg d'une préparation prise deux fois par jour, ou 120 mg d'une préparation prise une fois par jour. Les effets secondaires de la morphine sont des nausées et vomissements (voir ci-dessous), de la constipation (lactulose ou séné devrait être prescrit), de la confusion, de la somnolence et des cauchemars.

Comme la douleur peut être due à différentes causes physiques, un analgésique adjuvant peut être nécessaire en plus, ou au lieu, des traitements médicamenteux traditionnels :

- les analgésiques adjuvants comprennent les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (douleur, voir chap. 7) et les bisphosphonates (voir chap. 7) utilisés en plus des opiacés en cas de douleur osseuse ;
- les antidépresseurs tricycliques (par exemple l'amitriptyline, 10 à 75 mg par jour) et des antiépileptiques (par exemple la gabapentine, 600 à 2 400 mg par jour ou 150 mg de prégabaline pouvant atteindre 600 mg par jour) contre les douleurs neuropathiques ;
- les corticoïdes, par exemple la dexaméthasone (voir chap. 14), contre les céphalées liées à la pression intracrânienne ou contre la douleur due à la distension de la capsule hépatique.

Traitement des nausées et vomissements

Les nausées et vomissements sont des symptômes fréquents et le succès du traitement passe par l'identification de la cause et de la voie nerveuse activée par le déclencheur :

- la zone chémoréceptrice dans le plancher du quatrième ventricule, où les récepteurs de dopamine et les récepteurs de type 3 de la sérotonine (5-HT3) sont stimulés par des médicaments et des métabolites ;
- le centre du vomissement dans le tronc cérébral où les récepteurs de type 1 de l'histamine, les récepteurs de l'acétylcholine et les récepteurs 5-HT2 reçoivent des signaux sensoriels provenant de centres supérieurs, de récepteurs d'étirements des viscères et des séreuses et du VIII^{e} nerf crânien ;
- des signaux afférents qui partent des récepteurs d'étirement de la capsule du foie, du péritoine et de l'intestin et qui parviennent au centre des vomissements.

Les nausées et vomissements dus aux chimiothérapies ou aux opioïdes sont traités par l'halopéridol (1,5 à 3 mg par jour) ou le métoclopramide (10 à 20 mg trois fois par jour par voie orale ou sous-cutanée) ; tous deux bloquent les récepteurs dopaminergiques de type 2. Lorsque le risque de nausées et de vomissements est élevé, un antagoniste particulier du 5-HT3 (par exemple l'ondansétron, 8 mg par voie orale ou par injection IV lente) est recommandé. Les vomissements dus à la distension gastrique sont traités par le métoclopramide, mais les vomissements dus à une obstruction complète du côlon sont soulagés plus efficacement par des mesures physiques d'allégement de l'obstruction (par exemple en cas d'obstruction du gros intestin, l'insertion d'une endoprothèse ou une colostomie de dérivation) et, en fin de vie, par un antispasmodique, par exemple du bromhydrate d'hyoscine.

Soins au patient mourant

Le patient mourant nécessite des soins appropriés dans les dernières heures ou les derniers jours qui lui restent à vivre. Le Liverpool Care Pathway for the Dying Patient (LCP) fournit un cadre pour la prestation de soins appropriés aux patients mourants et pour l'encadrement de leurs proches au cours des 2 à 3 derniers jours de vie. L'objectif est d'assurer le confort physique, psychologique et spirituel aux patients et à leurs proches, par une approche multidisciplinaire. Le LCP fournit des conseils sur les différents aspects des soins nécessaires, y compris des mesures de confort, des prescriptions anticipatives

et l'arrêt des interventions inutiles comme le prélèvement de sang pour des examens dont les résultats ne feront pas changer les soins. Un élément capital du LCP est le contrôle des symptômes comme la douleur, l'agitation, les nausées, les vomissements, l'essoufflement et les sécrétions respiratoires.

En France, un service téléphonique (0 811 020 300) fournit des informations au grand public et aux professionnels sur les questions relatives à la fin de vie. Il offre une aide pratique, psychologique, sociale et juridique. (NdT)

Rhumatologie

CHAPITRE 7

Les troubles musculosquelettiques sont fréquents et habituellement de courte durée et de guérison spontanée. En soins primaires, ils font l'objet d'environ une consultation sur cinq. Le diagnostic et le traitement précoces des affections rhumatismales contribuent à réduire l'incidence des douleurs chroniques dans les affections non inflammatoires et permettent, en cas d'arthrite inflammatoire, une orientation précoce vers des soins spécialisés où un meilleur contrôle des symptômes et la prévention des dommages articulaires à long terme seront assurés. La douleur, la raideur et l'enflure sont les symptômes les plus communs de la maladie articulaire ; ils peuvent être limités à une seule articulation ou en affecter plusieurs.

Articulation normale

On distingue trois types d'articulation : celles-ci sont fibreuses, fibrocartilagineuses ou synoviales. Les articulations fibreuses et fibrocartilagineuses comprennent les disques intervertébraux, les articulations sacro-iliaques, la symphyse pubienne et les articulations chondrocostales. Les articulations synoviales sont les articulations à rotules (par exemple la hanche) et les articulations à charnière (interphalangiennes, par exemple). Dans les articulations synoviales, les surfaces articulaires cartilagineuses opposées se déplacent sur l'autre sans douleur, la stabilité est maintenue pendant l'utilisation et la charge est répartie sur toute la surface de l'articulation (fig. 7.1).

Symptômes musculosquelettiques

Une *arthralgie* décrit des douleurs articulaires alors que l'articulation semble normale à l'examen.

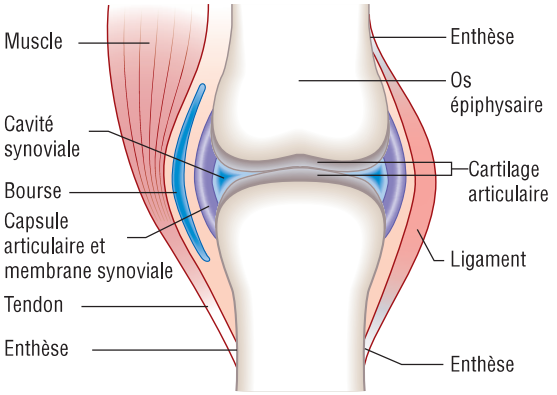
Arthrite est le terme utilisé lorsque les signes d'inflammation (gonflement, déformation ou épanchement) sont évidents.

Chez un patient souffrant de douleur articulaire, il faut d'abord repérer, par l'anamnèse et l'examen, les articulations touchées ; leur distribution est-elle symétrique, axiale ou périphérique ? Les autres points à prendre en compte sont : la présence de raideur matinale (> 30 minutes dans les arthropathies inflammatoires), les facteurs qui aggravent ou soulagent et les antécédents médicaux et familiaux. Le tableau 7.1 énumère, sur la base de l'âge et du sexe, les causes probables de douleurs articulaires.

Une douleur dans une seule articulation ou autour d'elle peut provenir de celle-ci (lésion articulaire) ou de structures qui l'entourent (lésion périarticulaire). Une enthésite, une bursite et une tendinite sont des inflammations qui touchent respectivement un site d'insertion ligamentaire, une bourse séreuse ou un tendon ; elles suscitent une douleur périarticulaire. La douleur provenant de l'articulation peut être la conséquence d'un trouble mécanique (par exemple un ménisque déchiré) ou d'une maladie inflammatoire.

Les causes d'une monoarthrite d'une grosse articulation comprennent l'arthrose, la goutte, la

L'essentiel pour la médecine générale
© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés



Cartilage articulaire (cartilage hyalin) – composé d'eau, de collagène de type II et de protéoglycanes ; crée une structure hautement compressible qui agit comme un amortisseur de choc et répartit les charges sur la surface articulaire
Enthèse – point d'insertion osseuse des ligaments et des tendons (les deux stabilisent les articulations)
Os épiphysaire – jouxte l'articulation et diffère structurellement de la métaphyse.

Figure 7.1. Anatomie et physiologie d'une articulation synoviale normale.

Tableau 7.1. Diagnostic différentiel des arthrites polyarticulaires chez l'adulte

Âge	Prédominante chez les hommes		Prédominante chez les femmes
Jeune	Arthrite réactive		Lupus érythémateux disséminé
	Spondylarthrite ankylosante		Polyarthrite rhumatoïde
			Syndrome de Sjögren
		Arthropathie psoriasique	
		Arthropathie entéropathique	
Âge moyen	Goutte	Arthrose	Polyarthrite rhumatoïde
Âgé		Arthrose	
		Polymyalgia rheumatica	
		Pseudogoutte	

Tout âge : maladie de Lyme, endocardite, hépatite B aiguë, infection par le virus de l'immunodéficience humaine, parvovirus.
Arthropathies peu fréquentes : cancers (ostéoarthropathie hypertrophique d'origine pulmonaire), rhumatisme articulaire aigu, purpura rhumatoïde, syndrome de Behçet.

pseudogoutte, un traumatisme, une arthrite septique. Chez les jeunes adultes, une infection gonococcique disséminée est une cause fréquente de monoarthrite ou d'oligoarthrite aiguë non traumatique. Des causes moins fréquentes sont la polyarthrite rhumatoïde (PR), les spondylarthropathies, l'infection tuberculeuse et des hémarthroses (par exemple dans l'hémophilie ou sous warfarine). Une monoarthrite aiguë requiert des investigations et un traitement d'urgence (voir encadré 7.1). L'examen principal est l'aspiration du liquide synovial avec coloration de Gram, culture bactérienne et analyse des cristaux dans la goutte et la pseudogoutte.

ENCADRÉ 7.1 – URGENCE MONOARTHRITE AIGUË

Examens

Ponction articulaire (par guidage échographique si nécessaire) et analyse du liquide synovial :

- Apparence et comptage des globules blancs (GB)
  - Liquide normal – couleur paille, contient < 3000 GB/mm³
  - Liquide inflammatoire – trouble, contient > 3000 GB/mm³
  - Liquide septique – opaque, contient jusqu'à 75 000 GB/mm³, principalement des neutrophiles
- Coloration de Gram (mais peut être négative en cas d'infection bactérienne) et culture
- Microscopie en lumière polarisée pour les cristaux (dans la goutte et la pseudogoutte)

Sang : hémogramme complet, vitesse de sédimentation, protéine C réactive, hémocultures

Les *radiographies de l'articulation affectée* ne sont d'aucune valeur dans le diagnostic, car habituellement normales au départ. Un descellement ou une perte osseuse autour d'un implant prothétique précédemment bien fixé suggère une infection

Prélèvement dans l'urètre, le col utérin et l'anus en cas d'infection gonococcique suspecte

Traitement d'une arthrite bactérienne aiguë non gonococcique

- Traitement initial en attente des sensibilités : flucloxacilline 1 à 2 g IV toutes les 6 heures (érythromycine ou clindamycine, si allergie à la pénicilline) et acide fusidique oral, 500 mg toutes les 8 heures. Ajouter la gentamicine chez les patients immunodéprimés pour couvrir les bactéries à Gram négatif. Modifier le traitement en fonction des résultats de la culture et de la sensibilité ; poursuivre avec deux antibiotiques pendant 6 semaines (2 semaines initiales, par voie intraveineuse) et un seul antibiotique pendant encore 6 semaines
- Drainage articulaire adéquat : par aspiration à l'aiguille, arthroscopie ou drainage chirurgical. Toujours adresser le patient à un chirurgien orthopédiste en cas d'infection d'une prothèse
- Immobiliser l'articulation au cours de la phase aiguë, mobiliser tôt pour éviter les contractures
- AINS pour soulager la douleur

Examens courants en cas de maladie musculosquelettique

Tests sanguins

Simples tests sanguins

En cas d'arthrite inflammatoire et auto-immune, ces tests montreront en général une réaction de phase aiguë non spécifique. Une anémie normocytaire et normochrome est commune ; elle peut être hypochrome et microcytaire à la suite d'une carence en fer, ayant pour cause une hémorragie digestive liée à la prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). La vitesse de sédimentation (VS) et la protéine C réactive (CRP) sont les marqueurs de la réaction de phase aiguë les plus largement utilisés et servent fréquemment au suivi de l'activité de la maladie. Une phosphatase alcaline élevée peut indiquer une maladie osseuse.

Autoanticorps

Les autoanticorps peuvent être non spécifiques et trouvés chez des individus normaux (voir « Facteur rhumatoïde » plus loin et tableau 7.9). Un titre élevé (> 1 : 160) augmente leur spécificité et ils contribuent au diagnostic en cas de signes cliniques évocateurs de maladie auto-immune. Ils peuvent parfois être utilisés pour le suivi des maladies et fournir des données pronostiques ; par exemple, une PR séropositive est associée à une maladie articulaire érosive et à plus de manifestations extra-articulaires qu'une PR séronégative. Dans cette affection, outre le facteur rhumatoïde, la sérologie comporte le dosage d'anticorps qui réagissent avec un peptide cyclique citrulliné (anti-PCC).

Imagerie

- *Radiographies.* Elles peuvent montrer des fractures, des déformations, un gonflement des tissus mous, une diminution de la densité osseuse, des zones ostéolytiques et ostéosclérotiques suggestives de métastases, des érosions, un pincement articulaires et la formation d'os nouveau. Les radiographies peuvent être normales au début des arthrites inflammatoires, mais elles sont utilisées plus tard comme bases de comparaison.

- *Scintigraphie osseuse (scintigraphie osseuse isotopique).* Le traceur est le diphosphonate marqué au technétium 99, qui, après injection intraveineuse, se localise aux sites de remodelage osseux accru et de circulation sanguine. Les « points chauds » ne sont pas spécifiques et sont observés dans l'ostéomyélite, l'arthrite septique, après une chirurgie ou un traumatisme, une tumeur maligne et dans la maladie de Paget. Elle est plus utile lorsqu'elle est associée à d'autres techniques d'imagerie anatomique.
- *Echographie.* Elle est utile pour l'examen des tissus mous et des altérations périarticulaires, telles qu'un épanchement de la hanche, un kyste de Baker et des tendons enflammés ou endommagés. Elle sert parfois à l'évaluation de la densité osseuse (au niveau du talon) comme procédé de dépistage préalable au DXA (*dual-emission X-ray absorptiometry*).
- *IRM.* Elle est particulièrement utile en cas de maladies articulaires et vertébrales. Elle n'est pas indiquée chez les patients se plaignant de lombalgies mécaniques non compliquées.
- *DXA.* Cette technique mesure la densité minérale osseuse (DMO) pour le diagnostic et le suivi de l'ostéoporose (abordée plus loin).
- *Arthroscopie.* Elle permet d'une part la visualisation de l'intérieur d'une articulation, en particulier du genou ou de l'épaule, et d'autre part le prélèvement de biopsies. Elle peut aussi convenir pour certains actes chirurgicaux, par exemple réparer ou réséquer des ménisques déchirés ou éliminer des corps flottants.

Analyse du liquide synovial

Une aiguille est insérée dans une articulation pour trois raisons principales : aspirer du liquide synovial pour le diagnostic ou pour soulager la pression ; injecter un corticoïde ou un analgésique local. Les indications les plus courantes pour l'aspiration sont la recherche d'une infection dans une seule articulation enflammée et la confirmation de la goutte et de la pseudogoutte par examen à la lumière polarisée. L'examen du liquide synovial doit porter sur la couleur, la viscosité, le nombre et la nature des cellules, les taux de glucose et de protéines ; il sera mis éventuellement en culture.

Examens en cas de maladie musculaire suspecte

Voir p. 522.

Troubles musculosquelettiques régionaux courants

Une arthrite inflammatoire ou l'arthrose provoque des douleurs dans une ou plusieurs articulations. Cette section décrit les troubles régionaux spécifiques. Le diagnostic de la plupart de ces affections est habituellement clinique, et le traitement initial consiste en analgésiques, par exemple paracétamol et AINS. La physiothérapie et des injections locales d'un corticoïde sont utilisées dans certains cas.

Une *douleur dans la nuque et les épaules* est souvent due à un spasme musculaire. La douleur, unilatérale ou bilatérale, peut irradier vers le haut et l'occiput ; elle est fréquemment associée à des céphalées de tension. Une compression des racines nerveuses par une hernie discale cervicale ou des ostéophytes spondylotiques provoque une douleur cervicale unilatérale irradiant vers les régions interscapulaires et vers l'épaule (voir ci-dessous). Elle est associée à des picotements et des signes neurologiques dans les bras. Une douleur cervicale peut également être causée par une PR, une spondylarthrite ankylosante ou une fibromyalgie (douleurs musculaires chroniques répandues chez les jeunes femmes, souvent sans cause sous-jacente ; associées à des facteurs psychologiques chez certains patients). La pseudopolyarthrite rhizomélique provoque des douleurs et des raideurs dans la ceinture scapulaire.

Une blessure ou une inflammation de la coiffe des rotateurs est l'une des causes les plus courantes de *douleur à l'épaule.* Les muscles de la coiffe des rotateurs (sus-épineux, sous-épineux, sous-scapulaire, petit rond) sont positionnés autour de l'articulation de l'épaule ; ils stabilisent l'articulation et aident au mouvement. Les tendons musculaires se rejoignent pour former le tendon de la coiffe, qui s'insère sur l'humérus. La tendinite et le syndrome d'*impingement* (ou de rétrécissement) de la coiffe des rotateurs causent des douleurs scapulaires lors de l'abduction du bras entre 70 et 120°, alors que des déchirures de la coiffe

empêchent le mouvement actif dans les premiers 90°. Une capsulite adhésive (épaule « gelée ») provoque de fortes douleurs scapulaires lors de tous les mouvements. Une échographie est le meilleur examen pour différencier ces lésions.

Une *douleur au coude* est due à une inflammation au site d'insertion du tendon extenseur du poignet dans l'épicondyle latéral (coude du joueur de tennis ou tennis elbow) ou du tendon fléchisseur du poignet sur l'épitrochlée (coude du golfeur). Le site est sensible et la douleur irradie dans l'avant-bras lors de la contraction des muscles concernés.

Affections de la hanche. Une fracture du col fémoral (douleurs à la hanche, généralement après une chute, jambe raccourcie et en rotation externe) ou une nécrose avasculaire de la tête fémorale (forte douleur à la hanche chez un patient à risque) seront suspectées souvent sur la base de l'anamnèse et de l'examen. Une douleur sur le trochanter qui s'amplifie à la montée d'escalier et à l'abduction de la hanche peut être causée par une bursite trochantérienne ou une déchirure du tendon du moyen fessier à son insertion sur le trochanter. L'IRM permet de différencier les deux. Une méralgie paresthésique (compression du nerf cutané latéral de la cuisse) provoque un engourdissement et une sensibilité accrue à un toucher léger de la région antérolatérale de la cuisse. Elle guérit généralement spontanément.

Le *genou* est fréquemment victime de blessures sportives qui endommagent les ménisques ainsi que les ligaments croisés, et provoquent des saignements (hémarthrose). Le genou est également souvent impliqué dans les arthrites inflammatoires, l'arthrose et la pseudogoutte. Un épanchement provoque un gonflement, de la raideur et de la douleur avec, à l'examen, le « signe du bombement » et le « choc rotulien ». Chez certains patients, l'épanchement forme un kyste (*kyste de Baker*) dans le creux poplité. Celui-ci peut se rompre, et la fuite de liquide dans les tissus mous du creux poplité et de la partie supérieure du mollet déclenche une brusque et forte douleur avec gonflement et sensibilité au toucher. Cette rupture peut être confondue avec une thrombose veineuse profonde (TVP) ; l'échographie fournit le diagnostic. Les soins comprennent des analgésiques, le repos avec la jambe surélevée, l'aspiration et l'injection de corticoïdes dans l'articulation.

Mal de dos

Douleur lombaire

La douleur lombaire est un symptôme commun dont la plupart des gens souffrent à un certain moment de leur vie. Seuls quelques patients ont une affection grave sous-jacente. Des douleurs dorsales d'origine mécanique sont fréquentes chez les jeunes. Elles se manifestent soudainement, sont souvent unilatérales, et peuvent être soulagées par le repos. Les facettes articulaires, des ligaments ou des muscles spinaux peuvent être en cause. L'anamnèse, l'examen physique et quelques analyses simples suffiront souvent à identifier la minorité de patients chez qui les douleurs dorsales ont une autre origine (tableau 7.2).

Le tableau 7.3 reprend les diverses causes de maux de dos en fonction de l'âge. En effet, certaines étiologies sont plus fréquentes dans des groupes d'âge particuliers.

Examens

Dans de nombreux cas, une anamnèse détaillée et un examen physique (tableau 7.2) suffiront au diagnostic. Les points principaux sont l'âge, la vitesse d'apparition, la présence de symptômes moteurs ou sensoriels, l'implication de la vessie ou de l'intestin, la rigidité et l'effet de l'exercice. Les jeunes adultes ayant des antécédents évocateurs de douleurs dorsales mécaniques et sans signes physiques n'ont pas besoin d'examens complémentaires.

- L'hémogramme, la vitesse de sédimentation et la biochimie sérique (calcium, phosphore, phosphatases alcalines) ne sont requis que lorsque la douleur est susceptible d'être due à une tumeur maligne, une infection ou une cause métabolique. L'antigène prostatique spécifique doit être dosé si l'on suspecte une lésion secondaire à un cancer de la prostate.
- Des radiographies de la colonne sont indiquées uniquement lorsque des signes et symptômes (tableau 7.3) suggèrent qu'il existe des lésions graves sous-jacentes.
- En cas d'infection ou de cancer, la scintigraphie osseuse (voir plus haut) montre une absorption accrue du marqueur.

Tableau 7.2. Causes de douleur lombaire

Causes		Antécédents et examen
Mécanique	Hernie du disque intervertébral Arthrose Fractures Spondylolisthésis Sténose rachidienne	Souvent début soudain La douleur augmente le soir La raideur matinale est absente L'exercice aggrave la douleur
Inflammatoire	Spondylarthrite ankylosante Infection (voir ci-dessous)	Début progressif La douleur s'intensifie le matin L'exercice soulage la douleur
Causes graves	Métastases Myélome multiple Ostéomyélite tuberculeuse Ostéomyélite bactérienne Sténose du canal rachidien et atteinte des racines	Âge < 20 ou > 50 ans Douleur constante sans soulagement Antécédents de TB, de VIH, de carcinome, usage de stéroïdes Malaise général : fièvre, amaigrissement Sensibilité osseuse localisée Signes bilatéraux dans les jambes Troubles neurologiques impliquant plus d'une racine Troubles vésicaux, intestinaux et sexuels
Autres	Ostéomalacie, maladie de Paget, irradiation d'une douleur provenant d'une maladie abdominale ou pelvienne	

Le texte en rouge indique les signes d'alerte chez un patient se plaignant de douleur lombaire. L'apparition d'une douleur thoracique est aussi un signe d'alerte.

Tableau 7.3. Lombalgie – troubles les plus fréquents en cause en fonction de l'âge

15–30 ans	30–50 ans	50 ans et plus
Mécanique	Mécanique	Maladie articulaire dégénérative
Hernie des disques intervertébraux	Hernie des disques intervertébraux	Ostéoporose Maladie de Paget
Spondylarthrite ankylosante	Maladie articulaire dégénérative	Cancer
Spondylolisthésis	Cancer	Myélome
	Fractures (tous âges)	
	Lésions infectieuses (tous âges)	

- L'IRM est indiquée en cas de symptômes et signes neurologiques. Elle est utile pour la détection des lésions des disques et de la moelle épinière. La tomodensitométrie (TDM) convient mieux pour la pathologie osseuse.

Soins

Le traitement dépend de la cause. Les douleurs dorsales mécaniques sont traitées par des analgésiques, un repos de courte durée et la physiothérapie. Les patients doivent rester actifs dans les limites imposées par la douleur. Des programmes d'exercices peuvent réduire les récidives.

Maladie du disque intervertébral

Discopathie aiguë

Un prolapsus du disque intervertébral provoque de violents maux de dos (lumbago), avec ou sans irradiation de la douleur dans les régions innervées par le nerf sciatique (sciatalgie). C'est une maladie de jeunes (20 à 40 ans), car le disque dégénère avec l'âge et n'est plus assez souple pour faire hernie. Chez les patients âgés, une sciatique est en général due à une compression de la racine nerveuse par des ostéophytes dans la région latérale du canal rachidien.

Caractéristiques cliniques

Un violent mal de dos est ressenti brusquement, souvent après une activité physique intense. La douleur est souvent clairement liée à la position et aggravée par le mouvement. En position debout, un spasme musculaire provoque une inclinaison latérale. L'irradiation de la douleur et les manifestations cliniques dépendent du disque en cause (tableau 7.4), les trois disques inférieurs étant les plus fréquemment touchés.

Examens

Les examens sont de peu d'utilité dans la maladie discale aiguë et les radiographies sont souvent normales. L'IRM est généralement réservée aux patients chez lesquels une intervention chirurgicale est envisagée (voir plus loin).

Soins

Le traitement vise à soulager les symptômes et a peu d'effet sur la durée de la maladie. Durant la phase aiguë, il consiste en repos au lit sur un matelas dur, analgésie et, parfois dans les formes graves, injection épidurale de corticoïdes. La chirurgie n'est envisagée que pour des troubles neurologiques sérieux ou s'aggravant, avec par exemple la chute du pied ou des symptômes vésicaux. La physiothérapie est utilisée dans la phase de récupération, aide à corriger la posture et à restaurer le mouvement.

Discopathie chronique

La douleur chronique au bas du dos est liée à des altérations «dégénératives» des disques et des facettes articulaires des vertèbres lombaires

Tableau 7.4. Syndromes de compression de racines nerveuses par hernie discale lombaire

Lésion radiculaire	Douleur	Perte sensorielle	Faiblesse motrice	Perte de réflexe	Autres signes
S1	À partir de la fesse vers l'arrière de la cuisse et de la jambe jusqu'au pied	Plante du pied et face postérieure du mollet	Flexion plantaire de la cheville et des orteils	Réflexe achilléen	Capacité réduite de lever la jambe en extension
L5	De la fesse à la face latérale de la jambe et jusqu'au dos du pied	Dos du pied et région antérolatérale de la jambe	Dorsiflexion du pied et des orteils	Aucune	Comme ci-dessus
L4	Face latérale de la cuisse jusqu'à la zone médiane du mollet	Partie médiane du mollet et de la région tibiale	Dorsiflexion et inversion de la cheville ; extension du genou	Réflexe rotulien	Test d'étirement fémoral positif

inférieures. La douleur est généralement de type mécanique (voir ci-dessus) et, en raison de son irradiation sciatique, elle peut être ressentie dans les fesses et dans la région postérieure des cuisses. Habituellement, la douleur est de longue durée et les perspectives de guérison sont limitées. Cependant, des mesures utiles sont la prise d'AINS, la physiothérapie et la réduction de poids. La chirurgie peut être envisagée lorsque la douleur provient d'un seul niveau identifiable et a résisté au traitement conservateur; une fusion vertébrale avec décompression des racines nerveuses touchées peut procurer un soulagement.

Troubles mécaniques

Spondylolisthésis

Le spondylolisthésis est un glissement en avant de la vertèbre située en dessous d'elle, survenant le plus souvent en L4–L5. Il se produit en raison d'un défaut dans l'isthme de la vertèbre, et peut être congénital ou acquis (traumatisme par exemple). L'affection est associée à des douleurs mécaniques qui s'aggravent au cours de la journée. La douleur peut irradier vers l'une ou l'autre jambe et il peut y avoir être des signes d'irritation des racines nerveuses. Un léger spondylolisthésis, souvent associé à une maladie dégénérative de la colonne lombaire, peut être traité de façon conservatrice simplement avec des analgésiques. Un spondylolisthésis important, provoquant des symptômes graves, doit être traité par fusion vertébrale.

Sténose du canal rachidien

Un rétrécissement de la partie inférieure du canal rachidien comprime la queue de cheval, ce qui entraîne des douleurs dans le dos et les fesses, qui surviennent généralement après une période de marche et s'améliorent avec le repos. C'est la raison pour laquelle on parle parfois de claudication spinale. Les causes sont notamment une hernie discale, des ostéophytes, une tumeur et un rétrécissement congénital du canal rachidien. La TDM et l'IRM montrent une compression de la moelle; le traitement est la décompression chirurgicale.

Douleur cervicale

Une discopathie, aiguë ou chronique, cette dernière associée à de l'arthrose, peut se développer à hauteur du cou comme elle le fait dans la colonne lombaire. Les trois disques cervicaux inférieurs sont plus souvent touchés. La nuque est raide et douloureuse, la douleur d'irritation radiculaire irradiant ou non dans le bras. Une discopathie cervicale chronique est appelée spondylose cervicale.

Arthrose

L'arthrose est une maladie des articulations synoviales (fig. 7.1) est la forme la plus courante d'arthrite.

Épidémiologie

La prévalence de l'arthrose augmente avec l'âge, et la plupart des gens de plus de 60 ans montrent quelques signes radiologiques d'arthrose, bien que seuls certains d'entre eux aient des symptômes. L'affection s'observe dans le monde entier; elle est plus fréquente chez les femmes et l'on constate une tendance familiale au développement d'arthrose nodale ou généralisée. D'autres facteurs de risque sont l'obésité, une fracture touchant une articulation, des dysplasies articulaires congénitales, des lésions articulaires préexistantes quelle qu'en soit la cause, la profession (par exemple l'arthrose de la hanche chez les agriculteurs et les ouvriers) et des mouvements répétitifs ou des blessures associés à certains sports.

Pathologie et pathogénie

L'arthrose est la conséquence de processus actifs, parfois inflammatoires, mais potentiellement réparateurs, plutôt qu'elle ne correspond aux séquelles inévitables d'un traumatisme et du vieillissement. Elle se caractérise par une destruction progressive et la perte de cartilage articulaire, avec une réaction périarticulaire osseuse. L'os sous-chondral exposé se sclérose, sa vascularisation augmente et des kystes se forment. Les tentatives de réparation produisent des excroissances cartilagineuses aux marges de l'articulation qui, plus tard, se calcifient (ostéophytes).

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour la pathogénie.

- Des métalloprotéases, par exemple la stromélysine et la collagénase, sécrétées par les chondrocytes, dégradent le collagène et les protéoglycanes.
- L'interleukine (IL)-1 et le facteur de nécrose tumorale (TNF)-α stimulent la production de métalloprotéases et inhibent la production de collagène.
- Une insuffisance de facteurs de croissance tels que l'IGF (*insulin-like growth factor*) et le TGF (*transforming growth factor*) altère la réparation de la matrice.
- La susceptibilité génétique (influence de 35 à 65 %) dépend de plusieurs gènes plutôt que d'un seul. Des mutations dans le gène du collagène de type II ont été associées à l'arthrose polyarticulaire précoce.

La plupart des arthroses primaires n'ont pas de facteurs prédisposants évidents. L'arthrose secondaire se produit dans les articulations qui ont été endommagées ou sont congénitalement anormales.

Caractéristiques cliniques

La douleur articulaire est le principal symptôme ; elle est aggravée par le mouvement et soulagée par le repos. La rigidité est ressentie surtout après le repos et, contrairement à l'arthrite inflammatoire, la raideur matinale n'est que transitoire (< 30 minutes). Les articulations les plus fréquemment impliquées sont les articulations interphalangiennes distales (AIPD) et la première articulation carpométacarpienne des mains, la première articulation métatarsophalangienne des pieds et les articulations supportant le poids du corps : vertèbres, hanches et genoux. Les coudes, les poignets et les chevilles sont rarement touchés. À l'examen, on constate une déformation osseuse et l'élargissement des articulations, une limitation de la motilité articulaire et une fonte des groupes musculaires entourant l'articulation. Des crépitations (grincements) sont souvent perçues ; elles sont probablement dues aux irrégularités de la surface normalement lisse des articulations. Il peut y avoir un épanchement articulaire. Les nodosités d'Heberden sont des gonflements osseux aux AIPD. Les nodosités de Bouchard sont semblables, mais se développent aux AIP proximales (fig. 7.2).

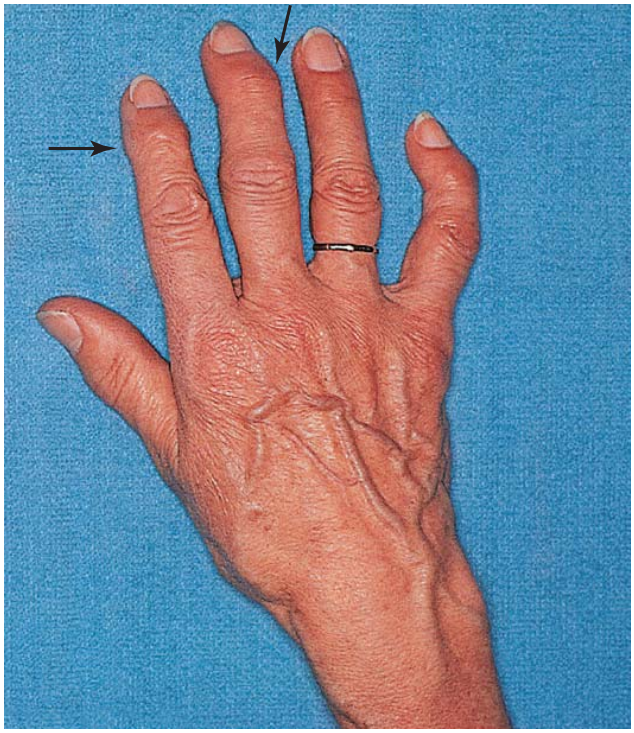


Figure 7.2. Grave arthrose de la main.
Nodules d'Heberden à hauteur des articulations interphalangiennes distales (IPD) (flèches). L'articulation IPD du médius est déformée et instable. Le pouce est en adduction et l'on discerne un gonflement osseux à la première articulation carpométacarpienne. La main fortement arthrosique prend une forme de carré.

Diagnostic différentiel

L'arthrose se distingue de la PR par l'apparence de l'atteinte articulaire et l'absence des manifestations systémiques ainsi que une raideur matinale marquée, qui caractérise la PR. Une arthropathie chronique (pseudoarthrose) se développe, surtout chez les femmes âgées atteintes d'une chondrocalcinose grave (voir plus loin), mais les poignets et les épaules sont généralement impliqués alors que les mains le sont rarement. La goutte tophacée chronique et le rhumatisme psoriasique affectant les AIPD (tous deux abordés plus loin) peuvent imiter l'arthrose.

Examens

- Les résultats de l'hémogramme et de la VS sont normaux. Le facteur rhumatoïde est négatif, mais des titres faiblement positifs peuvent être observés chez les personnes âgées.
- Les radiographies ne sont anormales que dans la maladie avancée et montrent un rétrécissement de l'espace articulaire (résultant de la perte de cartilage), des ostéophytes, une sclérose sous-chondrale et la formation de kystes.

- L'IRM montre les changements précoces du cartilage. Elle n'est pas nécessaire pour la plupart des patients présentant des symptômes suggestifs et des lésions typiques à la radiographie.

Soins

Le traitement doit se concentrer sur les symptômes et le handicap, et non sur l'aspect radiologique. L'éducation des patients à la maladie, des mesures non pharmacologiques, les médicaments et la chirurgie, toutes ces mesures peuvent intervenir. Les patients obèses devraient perdre du poids, surtout si les articulations portantes sont touchées.

- Les mesures physiques sont la clé de voûte du traitement de l'arthrose. La musculation et les exercices aérobiques renforcent les muscles voisins, améliorent la mobilité des articulations portantes ainsi que la capacité aérobique générale. La chaleur locale ou la glace appliquée sur l'articulation peut aider. Un appareil orthopédique, une orthèse articulaire, des semelles orthopédiques pour contrer l'instabilité articulaire et des chaussures amortissantes en cas d'arthrose des membres inférieurs sont également utilisés. Une canne peut s'avérer utile; l'appui doit se faire du côté controlatéral du membre inférieur touché. L'acupuncture soulage l'arthrose du genou.
- Médication. Le paracétamol est le médicament initial de choix pour soulager la douleur, avec l'ajout d'un opioïde faible, par exemple la dihydrocodéine, si nécessaire. On peut recourir à un AINS, par exemple l'ibuprofène ou un coxib chez les patients qui ne répondent pas à l'analgésie simple, mais il devrait être pris en cures de courte durée plutôt que de manière continue. Les AINS peuvent également être administrés par voie topique. Les injections intra-articulaires de corticoïdes soulagent provisoirement en cas d'épanchement douloureux; les corticoïdes systémiques ne sont pas utilisés.
- Chirurgie. Le remplacement total de la hanche ou du genou a transformé le traitement de l'arthrose grave. Il réduit la douleur et la raideur et améliore la fonction et la mobilité. Les taux de complications, à savoir un descellement ou une infection tardive de l'os (la plus grave), sont rares.

Arthrite inflammatoire

L'arthrite inflammatoire comprend un grand nombre de syndromes arthritiques dont la caractéristique prédominante est une inflammation synoviale. La douleur s'accompagne de raideur articulaire après le repos. La raideur matinale peut durer plusieurs heures (voir « Arthrose »). Les tests sanguins montrent souvent une anémie normochrome normocytaire et des marqueurs inflammatoires élevés (VS et CRP).

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique auto-immune systémique affectant les articulations de manière symétrique.

Épidémiologie

La PR touche 0,5 à 1 % de la population dans le monde entier, avec un pic de prévalence entre 30 et 50 ans.

Étiologie et pathogénie

Des facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle étiologique.

- *Sexe*. Les femmes sont touchées trois fois plus souvent que les hommes, avec une incidence égale après la ménopause, ce qui suggère que les hormones sexuelles sont en cause.
- *Liens familiaux*. L'incidence est plus élevée chez les personnes qui ont des antécédents familiaux de PR.
- *Marqueurs génétiques*. Les HLA-DR4 et HLA-DRB1* 0404/0401 (HLA, *human leucocyte antigen*) prédisposent à la polyarthrite rhumatoïde et à des formes plus graves, notamment plus érosives. Une association a également été trouvée avec les gènes de PTPN22 (*protein tyrosine phosphatase N22*), de STAT4 et de PADI-4 (*peptidyl arginine deiminase, type IV*).

L'antigène déclenchant dans la PR n'est pas connu, mais des facteurs produits par les lymphocytes T activés (interféron, IL-2 et IL-4), les macrophages (IL-1, IL-8, TNF-α), les mastocytes (histamine et TNF-α) et les fibroblastes (IL-6, molécules d'adhérence vasculaire, DAF [*decay*

accelerating factor]) contribuent à l'inflammation synoviale. La production locale de facteur rhumatoïde (autoanticorps dirigés contre la portion Fc des immunoglobulines) par les cellules B et la formation de complexes immuns avec activation du complément entretiennent l'inflammation chronique.

Anatomopathologie

La PR est caractérisée par une synovite (inflammation de la membrane synoviale, des gaines tendineuses ou des bourses séreuses) avec épaississement de la membrane synoviale et infiltration par des cellules inflammatoires. De nouveaux vaisseaux sanguins synoviaux sont induits par des cytokines angiogéniques, et les cellules endothéliales activées produisent des molécules d'adhérence, comme VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), qui accélèrent l'extravasation des leucocytes dans la synoviale. Celle-ci prolifère et s'étend sur toute la surface du cartilage, produisant une masse de type tumoral, appelée « pannus », qui détruit progressivement le cartilage articulaire et l'os sous-chondral, ce qui aboutit aux érosions osseuses.

Caractéristiques cliniques

Typiquement, la maladie commence de manière insidieuse par l'inflammation de petites articulations des mains et des pieds. Elle se manifeste par de la douleur, de la raideur matinale (persistant plus de 30 minutes) et des enflures. Les doigts prennent la forme de fuseaux en raison des gonflements des AIPP, alors que les distales sont préservées. L'inflammation peut s'étendre aux articulations métacarpophalangiennes et du poignet. Avec l'aggravation de la maladie, les capsules articulaires s'affaiblissent, ce qui entraîne une instabilité articulaire, une subluxation (dislocation partielle) et des difformités. La figure 7.3 illustre les altérations caractéristiques de la main rhumatoïde. Chez la plupart des patients, de nombreuses articulations finissent par être atteintes : poignets, coudes, épaules, colonne cervicale, genoux, chevilles et pieds, mais la colonne dorsale et lombaire est préservée. Les épanchements articulaires et l'atrophie musculaire autour des articulations touchées sont des signes précoces. Un tableau clinique moins courant est l'apparition soudaine d'une arthrite généralisée, palindromique (monoarthrite de grosses articulations alternant rémissions et rechutes), ou celui d'une maladie systémique avec, au début, peu de symptômes articulaires.

Chez les patients dont une seule articulation est fortement enflammée, il faut exclure une arthrite septique (voir plus loin) avant d'attribuer les symptômes à une poussée de PR.

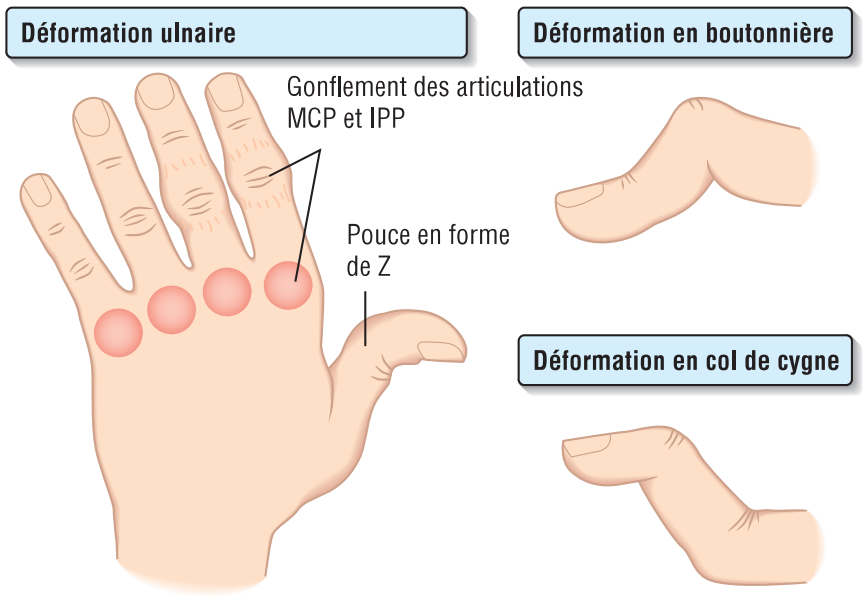


Figure 7.3. Déformations caractéristiques des mains dans la polyarthrite rhumatoïde.
IPP : articulations interphalangiennes proximales ; MCP : articulations métacarpophalangiennes.

Manifestations non articulaires

Les manifestations périarticulaires de la PR sont les suivantes : bursite, ténosynovite, atrophie musculaire et nodules sous-cutanés (nodules rhumatoïdes). Ceux-ci sont généralement localisés aux points de pression, au niveau du coude, des articulations digitales et du tendon d'Achille. Les nodules peuvent également se développer dans la plèvre, le péricarde et les poumons.

Le tableau 7.5 énumère les autres manifestations non articulaires. Les patients atteints de PR ont aussi un risque accru d'infection et d'ostéoporose. L'inflammation chronique et les lésions endothéliales associées à la PR contribuent à accélérer l'athérosclérose, qui est en partie responsable du taux de mortalité plus élevé en cas de PR grave.

Examens

Le diagnostic de PR ne peut être posé sur la base d'un seul test de laboratoire ; il requiert la confrontation des signes cliniques caractéristiques (polyarthrite périphérique symétrique avec raideur matinale et présence de nodules chez certains patients) avec les résultats des analyses sanguines et les examens radiologiques.

- Hémogramme. Il révèle habituellement une anémie normochrome, normocytaire et une thrombocytose. La VS et la CRP sont élevées en fonction de l'intensité du processus inflammatoire.
- Autoanticorps sériques. Les anti-CCP (voir plus haut) ont de hautes spécificité (90 %) et sensibilité (80 %) pour la PR et sont particulièrement utiles pour la distinction entre une PR précoce et d'une synovite transitoire aiguë. Le facteur rhumatoïde (voir ci-dessus) est positif dans 70 % des cas ; les anticorps antinucléaires sont présents en titre faible dans 30 % des cas. Le facteur rhumatoïde n'est pas spécifique de la PR et peut être produit dans d'autres connectivites et dans certaines infections.
- Les radiographies des articulations touchées montrent, au début de la maladie, un gonflement des tissus mous et, plus tard, un pincement articulaire, des érosions aux marges articulaires, de l'ostéoporose périarticulaire et des kystes.

Tableau 7.5. Manifestations non articulaires de la polyarthrite rhumatoïde

Systémiques	Fièvre
	Fatigue
	Amaigrissement
Oculaires	Syndrome de Sjögren
	Sclérite
	Scléromalacie perforante (perforation oculaire)
Neurologiques	Syndrome du canal carpien
	Subluxation atlantoaxiale
	Compression de la moelle
	Polyneuropathie, principalement sensorielle
	Polynévrite
Hématologiques	Lymphadénopathie
	Syndrome de Felty (polyarthrite rhumatoïde, splénomégalie, neutropénie)
	Anémie (maladie chronique, saignements gastro-intestinaux induits par les AINS, hémolyse, hypersplénisme)
	Thrombocytose
Pulmonaires	Epanchement pleural
	Fibrose pulmonaire
	Nodules rhumatoïdes
	Pneumoconiose rhumatoïde (syndrome de Caplan)
	Bronchiolite oblitérante
Cœur et vaisseaux périphériques	Péricardite (rarement apparente cliniquement)
	Épanchement péricardique
	Syndrome de Raynaud
Rénales	Amylose (rare)
	Néphropathie due aux analgésiques
Vasculite	Ulcères de jambe
	Taches rouges autour des ongles
	Gangrène des doigts et des orteils

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien.

- Dans la maladie non compliquée, le liquide synovial est stérile, mais contient de nombreux neutrophiles. Dans une articulation soudainement douloureuse, il faut suspecter une arthrite septique et demander les examens appropriés (voir plus loin).

Diagnostic différentiel

Chez un patient avec une polyarthrite périphérique symétrique, une raideur matinale prolongée, des nodules rhumatoïdes, des anticorps anti-CCP ou du facteur rhumatoïde, le diagnostic est évident. La PR doit être distinguée des spondylarthropathies séronégatives symétriques; une PR grave peut imiter une forme d'arthrite psoriasique, l'« arthrite mutilante » (voir plus loin). Chez une jeune femme se plaignant de douleurs articulaires, le lupus érythémateux disséminé (LED) doit être envisagé; mais de manière caractéristique, dans cette affection, les articulations paraissent normales à l'examen. Dans le diagnostic différentiel d'une PR précoce, une polyarthrite virale aiguë (rubéole, hépatite B ou parvovirus) doit être considérée, mais celle-ci persiste rarement plus de 6 semaines et les anticorps anti-CCP sont absents.

Soins

Aucun traitement ne guérit la PR; par conséquent, les objectifs thérapeutiques sont la suppression des symptômes, une récupération fonctionnelle complète et le maintien de la rémission par des agents dits « modificateurs de la maladie ». Un traitement efficace de la PR nécessite une approche multidisciplinaire, avec la participation de rhumatologues, de chirurgiens orthopédiques (arthroplastie, prothèse), d'ergothérapeutes (contribuent à réduire le handicap) et de kinésithérapeutes (amélioration de la puissance musculaire et entretien de la mobilité pour éviter les déformations de flexion). Les patients devraient arrêter de fumer afin de réduire le risque de maladie cardiovasculaire.

Les *AINS* et les *coxibs* soulagent la douleur et la raideur articulaires de la PR, mais ils ne ralentissent pas la progression de la maladie. La réponse individuelle aux AINS varie considérablement, et il est raisonnable d'essayer plusieurs médicaments chez un patient, en particulier pour trouver le plus adapté. Une préparation à libération lente (par exemple le diclofénac à libération lente) prise le soir peut considérablement soulager les symptômes du jour suivant. Le paracétamol, avec ou sans codéine ou dihydrocodéine, peut être ajouté pour atténuer davantage la douleur.

Les *corticoïdes* suppriment l'activité de la maladie, mais la dose requise est souvent importante, avec le risque considérable de toxicité à long terme. Les *corticoïdes oraux* sont utilisés au début de la maladie (des cures intensives, mais brèves) et chez certains patients atteints de graves manifestations non articulaires, par exemple une vasculite. Une *injection locale* d'un corticoïde à longue durée d'action dans une articulation particulièrement gênante (voir ci-dessous) soulage la douleur, atténue la synovite et réduit l'épanchement, mais la répétition des injections est évitée, car elle peut accélérer les lésions articulaires. La méthylprednisolone en *dépôt intramusculaire* contribue au contrôle des graves poussées de la maladie.

Les *antirhumatismaux modificateurs de la maladie* (ARMM) agissent principalement par inhibition de cytokines inflammatoires et sont utilisés durant 6 semaines à 6 mois au début de la maladie pour réduire l'inflammation, et donc ralentir le développement de l'érosion et des lésions irréversibles, et diminuer le risque cardiovasculaire. La *sulfasalazine* est indiquée chez les patients dont la maladie est légère à modérée; pour beaucoup, il est le médicament de choix, en particulier chez les jeunes patients et chez les femmes qui planifient une grossesse. Le *méthotrexate* est le médicament de choix pour les patients atteints d'une maladie plus active. Il est contre-indiqué pendant la grossesse (tératogène) et même durant 3 mois avant la conception, que ce soit la future mère ou le futur père qui soit atteint. Le *léflunomide* bloque la prolifération des lymphocytes T. Le taux de réponse initiale est similaire à celui de la sulfasalazine, mais l'amélioration continue plus longtemps; elle peut atteindre 2 ans. Il est utilisé seul ou en association avec le méthotrexate. Tous ces médicaments peuvent avoir des effets secondaires graves (tableau 7.6); afin de les détecter à temps, il faut effectuer régulièrement des tests sanguins. L'azathioprine, l'or (intramusculaire ou oral), l'hydroxychloroquine et la pénicillamine sont d'usage moins répandu.

Les *ARMM biologiques* actuellement disponibles agissent par les mécanismes suivants.

Tableau 7.6. Effets secondaires des médicaments antirhumatismaux dits modificateurs de la maladie (ARMM)

Médicaments	Effets secondaires
Sulfasalazine	Ulcères buccaux
	Hépatite
	Stérilité masculine (réversible)
Méthotrexate	Ulcères buccaux et diarrhée
	Fibrose hépatique
	Fibrose pulmonaire
	Insuffisance rénale
Léflunomide	Diarrhée
	Hypertension
	Hépatite
	Alopécie
Antagonistes du TNF-α	Réactions à la perfusion (infliximab)
	Infections (par exemple tuberculose et septicémie)
	Maladie démyélinisante
	Insuffisance cardiaque
	Syndrome de type lupique
	Syndromes auto-immuns

Tous peuvent provoquer une *suppression médullaire* avec neutropénie, thrombopénie et anémie. Un contrôle régulier de l'hémogramme est indiqué ainsi que d'autres tests spécifiques. Des éruptions et des nausées sont des effets secondaires supplémentaires de la plupart de ces médicaments.

- Les inhibiteurs du TNF-α (étanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) diffèrent par leur mécanisme d'action ainsi que par la fréquence et le mode d'administration. Par exemple, l'infliximab est un anticorps chimérique (homme/souris) anti-TNF-α administré par voie intraveineuse toutes les 8 semaines après une cure d'induction. L'étanercept est une protéine de fusion soluble composée du récepteur du TNF-α et d'un fragment Fc d'IgG humaine ; le patient peut se l'injecter lui-même par voie sous-cutanée, une ou deux fois par semaine.
- L'anakinra bloque le récepteur de l'IL-1.
- Le rituximab entraîne la lyse des lymphocytes B.
- Le tocilizumab est un anticorps dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6.
- L'abatacept bloque l'activation des lymphocytes T.

Les antagonistes du TNF-α constituent un traitement de première ligne qui ralentit ou arrête la formation des érosions chez près de 70 % des patients. Ils sont actuellement utilisés chez les patients dont la maladie reste active malgré un traitement adéquat avec au moins deux ARMM, incluant le méthotrexate. On peut espérer que le coût des « biologiques » diminuera et qu'ils pourront ainsi être utilisés plus tôt et chez plus de patients.

Pronostic

Le pronostic est variable. Certains patients seront légèrement handicapés après de nombreuses années alors que d'autres le seront gravement, la plupart des patients se situant entre ces deux extrêmes. Le pronostic peut être modifié de façon spectaculaire par un ARMM administré tôt sous la surveillance d'experts.

Spondylarthropathies séronégatives

Ce titre désigne un groupe d'affections (tableau 7.7) qui partagent certaines caractéristiques cliniques :

- une prédilection pour les articulations axiales (vertébrales et sacro-iliaques) ;
- une arthrite périphérique asymétrique ;
- l'absence de facteur rhumatoïde (séronégatif) ;
- l'inflammation des enthèses (fig. 7.1) ;
- une forte association avec HLA-B27, mais sans explication étiologique pertinente.

Tableau 7.7. Spondylarthropathies séronégatives

Spondylarthrite ankylosante
Arthrite psoriasique
Arthrite réactionnelle (sexuellement acquise, maladie de Reiter)
Arthrite réactive postdysentérique
Arthrite entéropathique (colite ulcéreuse/maladie de Crohn)

Spondylarthrite ankylosante

Il s'agit d'une maladie inflammatoire de la colonne vertébrale, touchant principalement les jeunes adultes. Elle est plus fréquente et plus grave chez les hommes que chez les femmes.

Caractéristiques cliniques

Le patient typique est un homme jeune (fin de l'adolescence, début de la vingtaine) qui se plaint d'une douleur croissante et de raideur matinale prolongée dans le bas du dos et les fesses. La douleur et la raideur s'améliorent avec l'exercice, mais pas avec le repos. La mobilité vertébrale disparaît progressivement. L'inspection de la colonne vertébrale révèle deux anomalies caractéristiques :

- une perte de lordose lombaire et une accentuation de la cyphose (fig. 7.4) ;
- une limitation de la mobilité du rachis lombaire dans les deux plans, sagittal et frontal. La réduction de la flexion rachidienne est démontrée par le test de Schober. Le patient étant debout, une marque est faite à hauteur du cinquième processus épineux lombaire et 10 cm au-dessus. Lors d'une flexion vers l'avant, la distance devrait augmenter de > 15 cm chez les individus normaux.

Les autres caractéristiques comprennent une tendinite d'Achille, une fasciite plantaire (enthésite) et une sensibilité douloureuse autour du bassin et du thorax. Une réduction de l'expansion thoracique (< 2,5 cm à l'inspiration profonde mesurée au quatrième espace intercostal) est due à l'implication des articulations costovertébrales. Les manifestations non articulaires caractéristiques

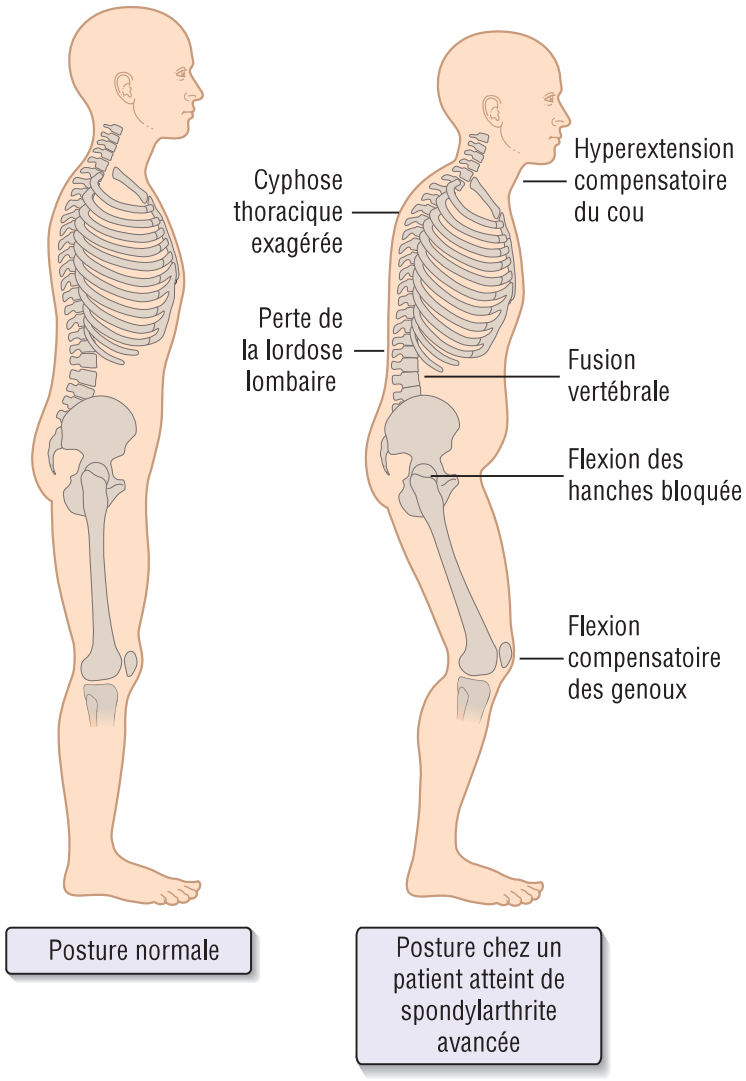


Figure 7.4. Spondylarthrite ankylosante – posture typique dans les cas avancés par rapport à la posture normale.

comprennent une uvéite antérieure et, plus rarement, une insuffisance aortique, des anomalies de la conduction cardiaque et une fibrose pulmonaire apicale.

Examens

- VS et CRP sont souvent élevées.
- Les radiographies peuvent être normales ou montrer l'érosion et la sclérose des marges des articulations sacro-iliaques évoluant vers l'ankylose (immobilité et consolidation articulaires). Dans la colonne vertébrale, le flou des bords vertébraux inférieurs ou supérieurs à la jonction thoracolombaire est causé par une enthésite à l'insertion des ligaments intervertébraux. Celle-ci guérit, mais avec une formation d'éperons osseux (syndesmophytes). La calcification progressive des ligaments interépineux et les syndesmophytes finissent par produire la « colonne bambou » (fig. 7.5).
- L'IRM montre une sacro-iliite avant qu'elle ne soit détectable sur une simple radiographie.
- Le typage HLA-B27 n'est généralement pas effectué.

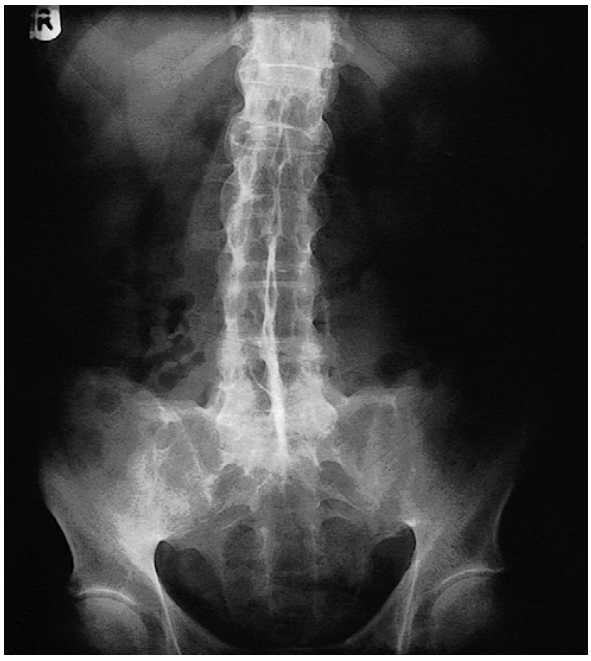


Figure 7.5. Radiographie d'une colonne vertébrale ayant l'aspect d'une tige de bambou dans la spondylarthrite ankylosante.
Dans la maladie avancée, les ligaments interépineux sont calcifiés et les facettes articulaires sont fusionnées. Des syndesmophytes se sont formés à tous les niveaux. L'articulation sacro-iliaque est fusionnée.

Soins

Un diagnostic précoce et le traitement sont essentiels pour prévenir la formation irréversible des syndesmophytes et une calcification progressive. Avec un traitement approprié, la plupart des patients sont capables de mener une vie active normale et de rester au travail.

- Des exercices le matin peuvent contribuer à maintenir la posture et la mobilité rachidienne.
- Les AINS à libération lente, pris le soir, soulagent efficacement les douleurs nocturnes et la raideur matinale. Le méthotrexate améliore l'arthrite périphérique, mais pas la maladie vertébrale. Les antagonistes du TNF-α (voir « Polyarthrite rhumatoïde ») sont très efficaces dans les maladies inflammatoires actives et améliorent à la fois l'inflammation articulaire rachidienne et périphérique.

Arthrite psoriasique

L'arthrite survient chez 20 % des patients atteints de psoriasis, en particulier chez ceux dont les ongles sont touchés (voir chap. 18) ; elle peut précéder la maladie cutanée.

Caractéristiques cliniques

Il existe plusieurs types.

- *Atteinte asymétrique* des petites articulations de la main, y compris les articulations interphalangiennes distales.
- *Polyarthrite séronégative symétrique* ressemblant à la PR.
- *Arthrite mutilante*, une forme sévère avec destruction des petits os des mains et des pieds.
- *Sacro-iliite* – unilatérale ou bilatérale.

Examens

- Les tests sanguins de routine sont inutiles pour le diagnostic. La VS est souvent normale.
- Les radiographies peuvent montrer une déformation des AIP dite en « sucre d'orge sucé », l'os étant devenu pointu sous l'effet de l'érosion.

Traitement

Le traitement repose sur l'analgésie et les AINS. Une synovite locale répond à des injections intra-articulaires de corticoïdes. Dans les cas graves, le méthotrexate, ou un inhibiteur du TNF, peut contrôler à la fois l'arthrite et les lésions cutanées.

Arthrite réactionnelle

L'arthrite réactionnelle est une synovite stérile, qui survient à la suite :

- d'une infection gastro-intestinale par *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* ou *Campylobacter* ;
- d'infections sexuellement acquises – urétrite chez l'homme ou cervicite chez la femme due à une infection à *Chlamydia trachomatis* ou *Ureaplasma urealyticum*.

Des antigènes bactériens persistant dans la synoviale des articulations touchées seraient responsables du processus inflammatoire.

Caractéristiques cliniques

Le cas typique est un jeune homme qui se présente avec une arthrite aiguë dans les 4 semaines après une infection entérique ou acquise sexuellement, qui peut avoir été bénigne ou asymptomatique. Les articulations des membres inférieurs sont particulièrement touchées de manière asymétrique ; les genoux, les chevilles et les pieds sont les sites les plus communs.

Les lésions cutanées ressemblent à celles du psoriasis. Une balanite circinée s'accompagne d'ulcères superficiels autour du méat du pénis, qui forment des croûtes chez les hommes circoncis. Des plaques rouges et des pustules qui ressemblent à un psoriasis pustuleux (kératodermie blennorrhagica) se développent sur la paume des mains et la plante des pieds. Une dystrophie unguéale peut également être constatée.

Des manifestations supplémentaires sont une uvéite antérieure aiguë, des enthésites (fasciite plantaire, tendinite d'Achille) et la triade classique du syndrome de Reiter (urétrite, arthrite réactive et conjonctivite). Quelques patients développent une sacro-iliite et une spondylarthrite.

Examens

Le diagnostic est clinique. La VS est accélérée durant la phase aiguë. Le liquide synovial est stérile, mais les neutrophiles sont nombreux.

Soins

L'inflammation articulaire aiguë répond bien aux AINS et aux injections locales de corticoïdes. Toute infection persistante est traitée avec des antibiotiques. La plupart des patients ont une seule poussée ; en cas de rechute, on recourt à la sulfasalazine ou, dans les cas graves, au méthotrexate et aux anti-TNF.

Arthrite entéropathique

L'arthrite entéropathique touche une ou deux grosses articulations de manière asymétrique chez 10 à 15 % des patients souffrant de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn. En général, elle évolue en parallèle avec l'activité de la maladie intestinale et s'améliore par conséquent en même temps que les symptômes intestinaux. Cependant, ce parallélisme ne s'observe pas chez 5 % des patients atteints de maladie inflammatoire intestinale et qui développent une sacro-iliite ou une spondylite associée à HLA-B27.

Arthropathies microcristallines

Deux types principaux de cristaux sont responsables de la majorité des arthropathies microcristallines : l'urate de sodium et le pyrophosphate de calcium. Les neutrophiles ingèrent les cristaux et déclenchent une réaction inflammatoire.

Goutte et hyperuricémie

La goutte est une arthrite inflammatoire provoquée par l'hyperuricémie et par des cristaux d'urate de sodium intra-articulaires. L'hyperuricémie et les dépôts d'urate de sodium sont souvent asymptomatiques.

Épidémiologie

La goutte est fréquente. Elle l'est 10 fois plus chez les hommes ; elle survient rarement chez les

femmes préménopausées et avant l'âge adulte. Dans ce dernier cas, il faut penser à un défaut enzymatique spécifique. On retrouve souvent des antécédents familiaux.

Pathogénie

L'hyperuricémie résulte d'une surproduction d'acide urique ou d'une excrétion rénale insuffisante (tableau 7.8). L'urate provient de la décomposition des purines (adénine et guanine de l'ADN et de l'ARN), qui sont principalement synthétisées dans l'organisme. La goutte idiopathique (primaire) est la forme la plus courante et la plupart des patients ont une excrétion rénale d'acide urique altérée.

Caractéristiques cliniques

Une hyperuricémie et un dépôt de cristaux d'urate de sodium sont responsables de quatre syndromes cliniques :

Tableau 7.8. Causes d'hyperuricémie

Excrétion insuffisante d'acide urique
Maladie rénale chronique (goutte clinique inhabituelle)
Thérapie médicamenteuse, par exemple diurétiques thiazidiques, aspirine à faible dose
Hypertension
Intoxication au plomb
Hyperparathyroïdie primaire
Hypothyroïdie
Augmentation de la production d'acide lactique après la consommation d'alcool, des exercices intenses, un jeûne prolongé
Glycogénose de type 1 (également augmentation de la production d'acide urique)
Augmentation de la production d'acide urique
Augmentation de la synthèse de novo des purines (rare) en raison de : – déficit en HGPRT (syndrome de Lesch-Nyhan) – suractivité de la PPS
Taux accru du renouvellement des purines
Syndromes myéloprolifératifs, par exemple polyglobulie vraie
Syndromes lymphoprolifératifs, par exemple leucémie
Autres, par exemple carcinome, psoriasis grave

HGPRT : hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase ; PPS : phosphoribosyl-pyrophosphate synthétase.

- synovite aiguë ou crise de goutte ;
- goutte chronique polyarticulaire ;
- goutte tophacée chronique ;
- lithiase rénale à cristaux d'urate (voir chap. 9).

La *crise de goutte aiguë* survient généralement chez un homme d'âge moyen sous forme d'une brusque douleur, avec gonflement et rougeur de l'articulation métatarsophalangienne du gros orteil. L'inflammation peut s'étendre au-delà de l'articulation en prenant l'aspect d'une cellulite. La crise peut être précipitée par un excès alimentaire ou alcoolique, une déshydratation ou la prise d'un diurétique. Chez 25 % des patients, une autre articulation que dans le gros orteil est affectée. Les poussées aiguës doivent être différenciées des monoarthrites d'autre origine, en particulier une arthrite septique. Le tableau clinique peut également être celui d'une polyarthrite inflammatoire, surtout chez les femmes âgées sous traitement diurétique depuis longtemps.

La *goutte tophacée chronique* se reconnaît aux grands dépôts cutanés, lisses et blancs (tophus) autour des articulations et, en particulier, sur les oreilles, les doigts et le tendon d'Achille.

Examens

Le tableau clinique est souvent pathognomonique, tout comme la réponse rapide aux AINS ou à la colchicine.

- La microscopie du liquide articulaire, le test diagnostique le plus précis, montre de longs cristaux en forme d'aiguilles qui sont négativement biréfringentes en lumière polarisée. Cet examen n'est généralement pas nécessaire en pratique clinique.
- L'uricémie est habituellement élevée, mais peut être normale pendant une crise aiguë ; elle augmente par la suite et le dosage devrait être répété plusieurs semaines après. Cependant, le diagnostic est exclu si l'uricémie est dans la moitié inférieure des normes.
- Des taux sériques élevés d'urée et de créatinine sont des signes d'insuffisance rénale.

Soins

Les crises sont traitées par des anti-inflammatoires :

- AINS, par exemple diclofénac (75 à 100 mg immédiatement, puis 50 mg toutes les 6 à 8 heures), ou coxibs, par exemple lumiracoxib à 100 mg une fois par jour. Après 24 à 48 heures, des doses moindres sont prescrites pour une semaine supplémentaire.
- La colchicine (1 mg immédiatement, puis 0,5 mg toutes les 6 à 12 heures), mais uniquement si les AINS ne sont pas tolérés ou inefficaces. La fenêtre thérapeutique est étroite et un surdosage est extrêmement toxique (diarrhée, douleurs abdominales, défaillance multiviscérale).
- Corticoïdes : méthylprednisolone dépôt en intramusculaire ou intra-articulaire.

D'autres attaques peuvent être prévenues par la réduction du taux sérique d'acide urique. Les patients obèses devraient perdre du poids, la consommation d'alcool devrait être réduite, et des médicaments comme les diurétiques thiazidiques et les salicylates devraient être évités. Un régime pauvre en calories, en cholestérol et en aliments riches en purines (abats, certains poissons et crustacés et les épinards) est conseillé. Les patients ayant des crises fréquentes (> 2 par an) en dépit des changements alimentaires, avec des tophus goutteux ou en insuffisance rénale sont traités par l'allopurinol. Le traitement ne peut commencer qu'un mois après la crise ; les AINS ou la colchicine sont prescrits durant 4 semaines avant et après le début de la cure à l'allopurinol, car ce médicament peut induire une crise aiguë. L'allopurinol inhibe la xanthine oxydase (une enzyme de la voie de dégradation des purines) et réduit rapidement le taux sérique d'urate. Le fébuxostat est un nouvel inhibiteur non purinique de la xanthine oxydase (selon la Haute autorité de la santé, le fébuxostat [Adénuric®] est d'un apport thérapeutique mineur par rapport à l'allopurinol [NdT]).

L'hyperuricémie asymptomatique n'est généralement pas traitée, à moins que les taux plasmatiques ne soient très élevés ; elle le sera chez des patients atteints de cancer afin de prévenir le syndrome de lyse tumorale (voir chap. 6).

Pseudogoutte (arthropathie par dépôt de pyrophosphate)

Les dépôts de pyrophosphate de calcium dans le cartilage articulaire et des tissus périarticulaires prennent l'aspect radiologique de la chondrocalcinose (calcifications linéaires parallèles aux surfaces articulaires). Le détachement des cristaux dans une articulation déclenche une synovite aiguë qui ressemble à une crise de goutte, sauf qu'elle est plus fréquente chez les femmes âgées et affecte habituellement un genou ou un poignet. Chez les sujets jeunes, le syndrome peut être associé à l'hémochromatose, l'hyperparathyroïdie, la maladie de Wilson ou l'alcaptonurie (l'acide homogentisique en excès polymérise et se dépose sous forme d'un produit noir/brun dans le cartilage et d'autres tissus).

Examens

- Le diagnostic repose sur la microscopie du liquide articulaire ; elle montre de petits cristaux de pyrophosphate en forme de briques, positivement biréfringents sous lumière polarisée (comparer à l'acide urique). Le diagnostic peut également être établi par la radiographie révélant la chondrocalcinose.
- L'hémogramme peut montrer une augmentation du nombre des globules blancs.

Soins

L'aspiration de l'épanchement associée à un AINS ou à la colchicine constitue les bases thérapeutiques. L'injection de corticoïdes locaux peut également être utile, après que l'arthrite septique a été exclue par l'examen du liquide articulaire.

Infection des articulations et des os

L'infection de l'articulation est généralement causée par des bactéries et, rarement, par des champignons. Certains virus (rubéole, oreillons et virus de l'hépatite B) sont associés à une légère arthrite de guérison spontanée, mais ce n'est pas dû à une atteinte directe de l'articulation.

Arthrite septique

L'arthrite septique est une urgence médicale. Un retard dans le traitement peut entraîner une destruction irréversible de l'articulation, conduisant

à une invalidité à long terme. Les agents en cause sont des organismes pyogènes, le plus souvent *Staphylococcus aureus*. Les bactéries à Gram négatif sont plus fréquentes chez les personnes âgées ou immunodéprimées. Les articulations s'infectent par une blessure directe ou par voie sanguine à partir d'une lésion infectée de la peau ou d'un autre site. Les facteurs de risque sont les prothèses articulaires, une maladie articulaire préexistante, une récente injection intra-articulaire de stéroïdes et le diabète sucré.

Caractéristiques cliniques

Classiquement, l'articulation devient soudainement chaude, douloureuse, enflée et rouge. Le patient peut avoir de la fièvre et des signes d'infection ailleurs. Chez les personnes âgées et celles immunodéprimées, les signes articulaires peuvent être atténués et le diagnostic requiert beaucoup de suspicion et d'attention. Dans 20 % des cas, plusieurs articulations sont touchées. Une infection articulaire prothétique peut être précoce (dans les 3 mois de l'infection articulaire) ou tardive. L'infection précoce se manifeste par une inflammation ou un écoulement, un épanchement articulaire, une perte de fonction et de la douleur. Une maladie tardive se manifeste par une douleur ou un dysfonctionnement mécanique.

Soins

Les soins sont décrits dans l' encadré 7.1– Urgence.

Types particuliers d'arthrite bactérienne

L'*arthrite gonococcique* implique une ou plusieurs articulations et survient à la suite d'une infection génitale, rectale ou orale (souvent asymptomatique). Elle est l'arthrite septique la plus commune chez les jeunes adultes précédemment en bonne santé. Une atteinte cutanée concomitante est fréquente (pustules maculopapuleuses). Le pathogène peut habituellement être mis en évidence par culture du sang ou de l'épanchement articulaire. Le traitement est la pénicilline, la ciprofloxacine ou la doxycycline pendant 2 semaines, et le repos articulaire.

L'*arthrite méningococcique* peut compliquer la septicémie à méningocoques et se manifeste comme une polyarthrite migratrice. Elle est causée par le dépôt de complexes immuns circulants contenant des antigènes méningococciques. Le traitement est à base de pénicilline.

Dans le cas de l'*arthrite tuberculeuse*, environ 1 % des patients atteints de tuberculose ont des complications articulaires ou osseuses. Les hanches, les genoux et le rachis (disques intervertébraux) sont les plus fréquemment touchés. La douleur, l'enflure et le dysfonctionnement apparaissent de manière insidieuse. Le patient est fébrile, se plaint de sueurs nocturnes et maigrit. Des cultures du liquide synovial, des biopsies synoviales ou du disque intervertébral (sous contrôle TDM) sont nécessaires au diagnostic. Le traitement est le même que pour tout autre forme de tuberculose (voir chap. 11), mais il durera jusqu'à 9 mois, avec repos et immobilisation de l'articulation.

Ostéomyélite

L'ostéomyélite peut être due soit à une dissémination hématogène métastatique (par exemple d'un furoncle), soit à une infection locale. Le staphylocoque est l'agent le plus fréquemment isolé. D'autres organismes sont *Haemophilus influenzae* et *Salmonella* (dans l'anémie falciforme). Les symptômes sont la fièvre, des douleurs locales et de l'érythème ainsi que la formation de sinus en cas d'ostéomyélite chronique. Le diagnostic est posé habituellement par TDM, IRM ou scintigraphie osseuse. Le traitement est à base de flucloxacilline et d'acide fusidique pendant au moins 4 à 6 semaines, au début, en administration intraveineuse.

Maladies rhumatismales auto-immunes

Une maladie auto-immune est un état pathologique causé par une réponse immunitaire dirigée contre un antigène appartenant à l'individu lui-même, un autoantigène. La réaction auto-immune peut, toutefois, être déclenchée par un antigène exogène, c'est-à-dire étranger. Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes sont notamment la maladie de Basedow, la thyroïdite de Hashimoto, l'anémie pernicieuse et le diabète de type 1. Dans les maladies rhumatismales auto-immunes, les

autoanticorps ne sont pas spécifiques d'organes (tableau 7.9) et les manifestations cliniques sont de type systémique et diversifié. Ces maladies sont :

- le LED ;
- le syndrome des antiphospholipides ;
- la sclérodermie ;
- la polymyosite et la dermatomyosite ;
- les syndromes mixtes et les maladies rhumatismales auto-immunes indifférenciées.

Lupus érythémateux disséminé

Le LED est une maladie multisystémique inflammatoire caractérisée par la présence d'anticorps sériques dirigés contre des composants nucléaires.

Tableau 7.9. Autoanticorps et maladie associée

Anticorps	Maladie
Anticorps antinucléaires	Non spécifiques – maladie auto-immune, infections, individus normaux
Anti-ADNdb	LED
Antihistone	Lupus induit par des médicaments
Anti-topo-isomérase I (Scl-70)	Sclérodermie cutanée diffuse
Anticentromère	SS limité
Anti-Ro (SS-A)	SS primitif, LED
Anti-La (SS-B)	SS primitif, LED
Anti-Smith (Sm)	LED
Anti-UI-RNP	LED, syndrome mixte
Anti-Jo	Polymyosite, dermatomyosite
ANCA cytoplasmiques	Granulomatose de Wegener
ANCA périnucléaires	Micropolyangéite, syndrome de Churg-Strauss, maladie inflammatoire intestinale
Antiphospholipides	Syndrome des antiphospholipides, LED

ADNdb : ADN double-brin ; ANCA : *antineutrophil cytoplasmic antibody* ; RNP : ribonucléoprotéine ; SS : syndrome de Sjögren.

Épidémiologie

C'est une maladie essentiellement des jeunes femmes, avec un pic d'incidence entre 20 et 40 ans. Elle affecte environ 0,1 % de la population mais est plus fréquente chez les femmes afro-américaines, avec une prévalence de 1 sur 250.

Étiologie

La cause de la maladie est inconnue et est probablement multifactorielle.

- *Hérédité*. Le taux de concordance entre jumeaux monozygotes (identiques) est élevé (jusqu'à 25 %) par rapport aux jumeaux dizygotes (3 %).
- *Génétique*. Les gènes liés au développement du LED comprennent HLA-B8, -DR3 et -A1 ainsi que des déficiences des gènes du complément C1q, C2 ou C4.
- *Hormones sexuelles*. L'incidence plus élevée chez les femmes préménopausées et les hommes avec syndrome de Klinefelter (XXY) suggère un effet des estrogènes.
- *Médicaments*. L'hydralazine, l'isoniazide, le procaïnamide et la pénicillamine peuvent causer un syndrome pseudolupique léger, qui disparaît souvent après arrêt du traitement.
- La *lumière ultraviolette* peut déclencher des poussées de LED, surtout cutanées.
- L'*exposition au virus d'Epstein-Barr* a été suggérée comme un déclencheur possible.

Pathogénie

Les cellules apoptotiques et les fragments de cellules sont moins bien éliminés par les phagocytes, avec en conséquence le transfert vers le tissu lymphoïde, où ils sont captés par les cellules présentatrices d'antigène. Ces autoantigènes, y compris des constituants nucléaires (par exemple l'ADN et les histones) sont présentés aux lymphocytes T, qui à leur tour stimulent la production par les lymphocytes B d'anticorps dirigés contre les antigènes. Les manifestations cliniques du lupus dépendent d'événements successifs : production d'anticorps, formation et dépôt de complexes immuns, activation du complément, afflux des neutrophiles et production anormale de cytokines (les taux sanguins d'IL-10 et d'interféron-α sont augmentés).

Caractéristiques cliniques

Les manifestations cliniques sont variées (tableau 7.10). Une arthralgie symétrique des petites articulations et des manifestations cutanées sont les premières manifestations. Il n'y a généralement pas de synovite ni d'épanchement et la destruction articulaire est très rare. Des symptômes non spécifiques, fièvre, malaise général et dépression, peuvent dominer le tableau clinique.

Le lupus discoïde est une variante bénigne de la maladie, dans laquelle seule la peau est impliquée. L'éruption cutanée faciale est caractéristique. Après cicatrisation, ces plaques érythémateuses laissent une pigmentation.

Examens

- L'hémogramme montre habituellement une anémie normochrome, normocytaire, souvent avec neutropénie/lymphopénie et thrombopénie. La VS est accélérée, mais la CRP est généralement normale, sauf en cas de complication infectieuse.
- L'urée et la créatinine augmentent lorsque la maladie rénale est avancée. Un faible taux sérique d'albumine et un rapport urinaire protéine/créatinine élevé sont des indicateurs précoces de néphropathie lupique.
- Autoanticorps sériques : leur diversité est très grande (tableau 7.9). Les anti-ADNdb sont spécifiques du LED et sont positifs dans 70 % des cas.
- Les composants C3 et C4 du complément sérique sont réduits dans la maladie active.
- Histologie et immunofluorescence. Dans les biopsies du rein ou de la peau, des anomalies caractéristiques sont liées au dépôt d'IgG et de complément.

Soins

Le traitement dépend des symptômes et de la gravité de la maladie. Il faut recommander aux patients d'éviter la lumière du soleil excessive et réduire les facteurs de risque cardiovasculaire, par exemple en cessant de fumer.

Tableau 7.10. Caractéristiques cliniques du lupus érythémateux disséminé

Musculosquelettiques
Douleurs dans les petites articulations
Myalgie
Nécrose aseptique de la hanche ou du genou
Générales
Fatigue
Fièvre
Dépression
Amaigrissement
Peau
Eruption en ailes de papillon – éruption érythémateuse sur les joues et l'arête du nez
Vasculite
Urticaire
Photosensibilité
Alopécie
Sang
Anémie (maladie chronique et/ou hémolytique)
Leucopénie/lymphopénie
Thrombopénie
Poumons
Épanchement pleural, pleurésie (exsudats)
Syndrome restrictif (rare)
Cœur et système cardiovasculaire
Épanchement péricardique et péricardite
Myocardite
Lésions de la valve aortique
Thrombose – artérielle et veineuse
Athérosclérose accélérée
Phénomène de Raynaud
Reins
Glomérulonéphrite
Système nerveux
Épilepsie
Migraine
Ataxie cérébelleuse
Méningite aseptique
Lésions des nerfs crâniens
Polyneuropathie

- Les AINS sont utiles pour les patients atteints d'une forme bénigne et d'arthralgie.
- La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont prescrites en cas de maladie bénigne, pour des lésions cutanées ou lorsque les symptômes ne peuvent être contrôlés par les AINS.
- Les corticoïdes constituent la pierre angulaire du traitement, en particulier dans les formes modérées à graves. L'objectif est de contrôler l'activité de la maladie (par exemple prednisolone 30 mg/jour pendant 4 semaines) avant de réduire progressivement la dose.
- On aura recours à des immunosuppresseurs (par exemple l'azathioprine, le cyclophosphamide), généralement en association avec des corticoïdes, chez les patients avec des manifestations graves, par exemple une maladie rénale ou cérébrale. Les nouveaux agents tels que le rituximab (anti-CD20) sont utilisés dans les cas réfractaires.
- Les corticoïdes topiques sont utilisés pour le lupus discoïde.

Pronostic

La maladie est caractérisée par des poussées et des rémissions, même dans la forme grave. La survie à 10 ans est d'environ 90 %, mais elle peut être beaucoup plus faible si un organe majeur est atteint.

Syndrome des antiphospholipides

Ce syndrome est caractérisé par des thromboses et/ou des fausses couches à répétition et des tests sanguins positifs persistants pour les anticorps antiphospholipides (détectés par le dosage des anticorps anticardiolipine et anti-β_2-glycoprotéine ainsi que de l'anticoagulant lupique). Ces anticorps sont supposés jouer un rôle dans la thrombose en réagissant avec les protéines plasmatiques et les phospholipides, avec un effet sur les membranes des plaquettes et des cellules endothéliales ainsi que sur les facteurs de coagulation. Le syndrome des antiphospholipides peut survenir seul ou en association avec une autre maladie rhumatismale auto-immune, le plus souvent le LED.

Caractéristiques cliniques

Les principales caractéristiques cliniques sont le résultat d'une thrombose :

- dans les artères : accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires, infarctus du myocarde ;
- dans les veines : TVP, syndrome de Budd-Chiari (voir chap. 4) ;
- dans le placenta : fausses couches à répétition.

D'autres complications sont : cardiopathie valvulaire, migraine, épilepsie, thrombopénie, insuffisance rénale et athérome accéléré.

Soins

La warfarine est administrée à long terme après un accident thrombotique. Les patientes enceintes atteintes du syndrome des antiphospholipides sont traitées par l'aspirine et l'héparine. Parfois, en cas de syndrome des antiphospholipides sans antécédent de thrombose, l'aspirine ou le clopidogrel sont prescrits à titre prophylactique.

Sclérose systémique (sclérodermie)

La sclérodermie est une maladie multisystémique dont les premiers symptômes sont cutanés et qui se caractérise par le phénomène de Raynaud (voir chap. 10). Elle est trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, et se manifeste habituellement entre 30 et 50 ans.

Étiologie

La pathogénie est complexe et reste en partie incomprise. Parmi les facteurs étiologiques, on cite notamment une prédisposition génétique, des réactions immunitaires, une infection et une toxine environnementale. Les conséquences sont des lésions endothéliales qui s'étendent à tout le réseau vasculaire. L'activation des cellules endothéliales induit la surexpression de molécules d'adhérence, comme la sélectine E, la VCAM (*vascular cell adhesion molecule*) et l'ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), qui permettent aux lymphocytes T et B, aux monocytes et aux neutrophiles de traverser l'endothélium perméabilisé et de migrer dans la matrice extracellulaire. Ces interactions entre cellules et entre cellules et matrice induisent la production de cytokines et de facteurs de croissance qui stimulent la multiplication des cellules du tissu vasculaire et conjonctif,

en particulier des fibroblastes. Cette prolifération incontrôlée et irréversible du tissu conjonctif aboutit à l'épaississement des parois vasculaires avec rétrécissement de la lumière.

Caractéristiques cliniques

Sclérodermie cutanée limitée (70 % des cas)

Cette affection commence généralement par le phénomène de Raynaud de nombreuses années avant toute lésion cutanée (mains, visage, pieds et avant-bras). La peau est épaissie, attachée aux structures sous-jacentes, et la pointe des doigts est amincie (sclérodactylie). Le visage a un aspect caractéristique : le nez prend la forme d'un bec, les lèvres se plissent et limitent l'ouverture de la bouche (microstomie). D'autres symptômes sont notamment des ulcères digitaux douloureux, des télangiectasies, des nodules sous-cutanés palpables et des dépôts de calcium dans les doigts (calcinose). CREST (calcinose, phénomène de Raynaud, atteinte œsophagienne, sclérodactylie, télangiectasies) était le sigle utilisé autrefois pour désigner ce tableau clinique.

Sclérodermie cutanée diffuse (30 % des cas)

Les changements cutanés se développent plus rapidement et sont plus étendus que dans la sclérodermie cutanée limitée. L'atteinte des autres organes est plus précoce.

- L'œsophage est dilaté et atonique, ce qui cause du pyrosis et de la dysphagie ; l'altération de l'intestin grêle favorise la prolifération bactérienne et perturbe l'absorption ; celle du côlon peut conduire à une pseudo-obstruction.
- La fonction rénale peut se détériorer de manière aiguë ou chronique avec, comme complication, des poussées d'hypertension.
- La fibrose envahit progressivement les poumons ; associée à la maladie vasculaire, elle entraîne une hypertension artérielle pulmonaire.
- La fibrose myocardique provoque des arythmies et des troubles de la conduction.

Examens

Le diagnostic de sclérodermie est principalement fondé sur les altérations cutanées caractéristiques.

- L'hémogramme montre une anémie normochrome normocytaire et la VS peut être accélérée.
- L'augmentation des taux sériques de l'urée et de la créatinine témoigne de l'atteinte rénale.
- Parmi les autoanticorps sériques (tableau 7.9), les antinucléaires sont souvent positifs. Les anticorps anti-topo-isomérase 1 (Scl 70) et anti-ARN polymérase I et III sont très spécifiques pour les patients atteints de sclérodermie cutanée diffuse. Dans la sclérodermie cutanée limitée, on peut constater la présence d'anticorps dirigés contre les centromères. Tous les patients ne produisent pas nécessairement ces divers autoanticorps.
- Une radiographie de la main peut montrer des dépôts de calcium autour des doigts, des érosions et la résorption des touffes phalangiennes distales. La TDM peut montrer l'atteinte pulmonaire fibrosante. Un repas baryté révèle la diminution de la motilité œsophagienne.
- La manométrie œsophagienne confirme la perte de péristaltisme dans la partie distale avec diminution de la pression du sphincter.

Soins

Les soins sont symptomatiques et reposent sur le type d'organe atteint. Il n'existe aucun traitement spécifique. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont les médicaments de premier choix pour traiter l'hypertension et prévenir l'aggravation des lésions rénales.

Pronostic

La survie à 10 ans est respectivement de 70 et 55 % dans les formes limitée et diffuse. La fibrose pulmonaire et l'hypertension pulmonaire sont les principales causes de décès.

Polymyosite et dermatomyosite

La polymyosite (PM) est une maladie musculaire rare d'étiologie inconnue dans laquelle des fibres musculaires squelettiques sont enflammées et nécrotiques. Lorsque la peau est impliquée, l'affection est appelée dermatomyosite (DM). La PM et la DM touchent les adultes et les enfants et sont plus fréquentes chez les femmes.

Caractéristiques cliniques

La maladie débute par une faiblesse musculaire symétrique progressive aboutissant à une atrophie des muscles proximaux des ceintures scapulaire et pelvienne. Les patients ont de la peine à s'accroupir, monter les escaliers, se lever d'une chaise et à soulever leurs mains au-dessus de la tête. La douleur et la sensibilité sont rares. L'atteinte du pharynx, du larynx et des muscles respiratoires peut conduire à une dysphagie, à une dysphonie et à une insuffisance respiratoire. La DM s'accompagne aussi d'altérations cutanées caractéristiques comme le teint héliotrope (violet) des paupières et des plaques érythémateuses et squameuses sur les doigts (papules de Gottron). Les autres manifestations sont notamment des arthralgies, de la dysphagie résultant de l'atteinte du muscle œsophagien, et le phénomène de Raynaud. La DM est associée à une incidence accrue de cancers.

Examens

- En excluant d'autres causes de myopathie, la biopsie musculaire fournit le diagnostic définitif. Elle montre la nécrose des fibres et leur infiltration par des cellules inflammatoires.
- Les taux d'enzymes musculaires (créatine kinase, transaminases, aldolase) dans le sérum sont élevés.
- Des anticorps anti-Jo (anti-ARNt synthétase) sont présents.
- La VS n'est généralement pas accélérée.
- L'électromyographie (EMG) montre des changements caractéristiques.
- L'IRM peut mettre en évidence des zones d'inflammation musculaire.

Soins

La prednisolone par voie orale est le traitement de choix : 0,5 à 1,0 mg/kg pendant au moins un mois après que la myosite est devenue cliniquement et enzymatiquement inactive ; la dose est ensuite progressivement diminuée. Si une rechute survient au cours de la réduction de la posologie, un traitement immunosuppresseur (azathioprine, méthotrexate, ciclosporine) sera nécessaire.

Syndrome de Sjögren

Le syndrome de Sjögren se caractérise par la destruction immunitaire des cellules épithéliales de glandes exocrines, en particulier les glandes lacrymales et salivaires. Il touche principalement les femmes d'âge moyen.

Caractéristiques cliniques

Les principales caractéristiques sont les yeux secs (kératoconjonctivite sèche) et la bouche sèche (xérostomie). Les indices cliniques sont la difficulté à manger un biscuit sec et l'absence de flux salivaire lorsque la langue est soulevée. Le syndrome de Sjögren se développe comme une affection isolée (primitif) ou associée à une autre maladie auto-immune (secondaire), qui est le plus souvent la polyarthrite rhumatoïde ou le LED. Les autres manifestations peuvent être : arthrite, phénomène de Raynaud, troubles tubulaires rénaux causant le diabète insipide et une acidose tubulaire rénale, fibrose pulmonaire, vasculite et incidence accrue de lymphomes B non hodgkiniens.

Examens

- En cas de syndrome de Sjögren primitif, 80 % des patients ont des autoanticorps sériques antinucléaires, et 60 à 90 % des anticorps anti-Ro ; beaucoup ont également du facteur rhumatoïde.
- Une biopsie de glande labiale révèle des altérations typiques, à savoir un infiltrat lymphocytaire et une destruction du tissu acineux.
- Un test de Schirmer peut confirmer la production défectueuse des larmes. Il consiste en l'insertion d'une bandelette de papier filtre à l'intérieur de la paupière inférieure ; le test est considéré comme positif lorsque la longueur de l'humidification en 5 minutes n'atteint pas 10 mm.

Soins

Le traitement, symptomatique, consiste en larmes artificielles et en solutions de remplacement de la salive.

Syndrome mixte et maladies rhumatismales auto-immunes indifférenciées

Un *syndrome mixte* combine des caractéristiques de plusieurs MRA. Lorsque des patients ont des symptômes de type auto-immun et certains signes cliniques de MRA mais pas assez pour que le diagnostic d'une MRA particulière puisse être posé, on parle de *MRA indifférenciée*.

Vasculites inflammatoires systémiques

Une vasculite est une inflammation des parois vasculaires qui survient dans de nombreuses maladies, notamment le LED, la PR, la polymyosite et certaines réactions immunitaires à des médicaments. Sous le vocable « vasculites systémiques », on regroupe diverses affections multisystémiques dans lesquelles la vasculite est la caractéristique principale, la classification étant fondée sur la taille des vaisseaux atteints (tableau 7.11). Elles sont toutes associées à une anémie et une VS élevée et toutes sont rares, sauf l'artérite à cellules géantes (temporale).

Tableau 7.11. Classification des vasculites systémiques

Artères de grande taille (l'aorte et ses branches principales)
Artérite à cellules géantes/polymyalgia rheumatica
Artérite de Takayasu
Artères moyennes (artères viscérales principales, par exemple rénales, coronaires)
Périartérite noueuse
Maladie de Kawasaki (affecte les enfants < 5 ans)
Petits vaisseaux (artérioles, veinules et capillaires)
ANCA positifs
Micropolyangéite
Granulomatose de Wegener
Syndrome de Churg-Strauss
ANCA négatifs
Purpura rhumatoïde
Vasculite leucocytoclasique cutanée
Cryoglobulinémie essentielle

ANCA : *antineutrophil cytoplasmic antibody*.

Polymyalgie et artérite à cellules géantes

La polymyalgie, aussi appelée pseudopolyarthrite rhizomélique ou polymyalgia rheumatica (PMR), et l'artérite à cellules géantes (ACG) sont des maladies systémiques touchant les patients de plus de 50 ans. Dans les deux affections, la biopsie d'une artère temporale montre des cellules géantes. Tout au long de leur maladie, certains patients peuvent avoir uniquement les symptômes et les signes d'une PMR ou d'une ACG, alors que chez d'autres le tableau clinique est mixte.

Caractéristiques cliniques

La PMR se caractérise par une apparition brutale de raideur et de douleurs intenses dans les muscles du cou, des épaules, des hanches et de la colonne lombaire. Une faiblesse objectivable est rare. Il peut y avoir des symptômes généraux : malaise, fièvre, amaigrissement et anorexie. L'inflammation artérielle est le plus souvent remarquée dans les artères temporales superficielles ; elle provoque des céphalées, de la sensibilité du cuir chevelu ou des tempes (se peigner peut être douloureux) ; mastiquer peut entraîner le symptôme dit de « claudication de la mâchoire ». Une ACG qui affecte la circulation vertébrobasilaire et, parfois, la carotide peut entraîner des accidents vasculaires cérébraux. La complication la plus dévastatrice d'une ACG est une perte soudaine de la vision (qui peut être permanente) en raison de l'implication de l'artère ophtalmique. La reconnaissance et le traitement précoces sont donc essentiels.

Examens

Le traitement est lancé sur la base du diagnostic clinique et des investigations montrant une VS très accélérée (autour de 100 mm/h) et une CRP élevée. Une anémie normochrome, normocytaire est fréquente. Si l'on suspecte une ACG, une biopsie de l'artère temporale s'impose avant ou dans la semaine qui suit le début de la prise de corticoïdes.

Soins

Le traitement est fondé sur les corticoïdes : la prednisolone, 10 à 15 mg/jour pour la PMR et 60 mg/jour pour l'ACG. La dose est graduellement réduite de 5 mg par semaine. Quand la dose de 10 mg est atteinte, une réduction de 1 mg toutes les 2 à 4 semaines est généralement suffisante. La dose est adaptée en fonction des symptômes et de la VS. La prophylaxie contre l'ostéoporose cortisonique devra être assurée (voir plus loin). La maladie peut récidiver à l'arrêt du traitement.

Artérite de Takayasu

Cette affection est rare, sauf au Japon. La vasculite de l'arc aortique et d'autres grosses artères cause de l'hypertension, l'absence de pouls périphériques, des AVC et une insuffisance cardiaque. Le traitement repose sur les corticoïdes.

Périartérite noueuse

La périartérite noueuse (PAN) touche principalement les hommes d'âge moyen. Son association avec l'antigénémie dans certains cas d'hépatite B suggère que le dépôt de complexes immuns pourrait être en cause. Cette artérite nécrosante entraîne la formation de microanévrismes, de thrombose et d'infarcissement. Les manifestations cliniques sont : fièvre, malaise, perte de poids, polynévrite, douleurs abdominales (infarctus viscéraux), insuffisance rénale et hypertension. Les poumons sont rarement impliqués (voir vasculites avec ANCA). Le diagnostic repose sur l'angiographie (microanévrismes dans les vaisseaux hépatiques, intestinaux ou rénaux) ou sur une biopsie d'un organe affecté, souvent le rein, qui montre les lésions énumérées ci-dessus. Le traitement est à base de corticoïdes, exceptionnellement en association avec des médicaments immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide).

Polyartérite microscopique (polyangéite)

Cette affection, qui touche les poumons et les reins, provoque de l'hémoptysie, de l'hématurie, de la protéinurie et une insuffisance rénale progressive. Elle s'accompagne aussi d'arthralgies et d'éruptions purpuriques. Le diagnostic repose sur la biopsie rénale et le dosage des ANCA périnucléaires (pANCA), qui sont présents dans 60 % des cas ; voir tableau 7.9). Le traitement est similaire à celui de la PAN.

Syndrome de Churg-Strauss

Ce syndrome rare est caractérisé par la triade asthme, éosinophilie et vasculite systémique touchant les nerfs périphériques et la peau (nodules, pétéchies, purpura), mais l'atteinte rénale est rare. Le traitement est similaire à celui de la PAN.

Purpura rhumatoïde (Henoch-Schönlein)

Cette affection est le plus souvent observée chez les enfants et se présente comme une éruption purpurique, principalement sur les jambes et les fesses. Elle peut occasionner des douleurs abdominales, une arthrite, une hématurie et une néphrite. Elle est caractérisée par des dépôts vasculaires de complexes immuns dans lesquels l'IgA prédomine ; l'affection est fréquemment précédée par une infection aiguë des voies respiratoires supérieures. La récupération est généralement spontanée.

Vasculite cryoglobulinémique

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines et des composants du complément qui précipitent au froid, de façon réversible. On distingue la cryoglobulinémie essentielle (pas d'autre maladie sous-jacente), ou bien associée à une infection (hépatite B et C, VIH) ou à une maladie auto-immune. Elle peut causer du purpura, des ulcères de jambe, des arthralgies, une glomérulonéphrite et une polyneuropathie. Le traitement est similaire à celui de la PAN.

Maladie de Behçet

Il s'agit d'une rare affection multisystémique et chronique de cause inconnue, plus fréquente en Turquie, en Iran et au Japon. Elle est caractérisée par des ulcérations buccales récidivantes. Le diagnostic est clinique ; il est posé sur la présence

d'ulcérations buccales et l'une des manifestations suivantes : des ulcérations génitales, des lésions oculaires (uvéite, lésions vasculaires rétiniennes), des lésions cutanées (érythème noueux, lésions papulopustuleuses), ou un test cutané de pathergie positif (une lésion cutanée, par exemple une piqûre d'aiguille est suivie de la formation de pustules dans les 48 heures). D'autres symptômes possibles sont : arthrite, ulcères gastro-intestinaux avec douleur et diarrhée, lésions pulmonaires et rénales, méningo-encéphalite et états confusionnels organiques. Le traitement consiste en une immunothérapie suppressive (corticoïdes, azathioprine, ciclosporine), ou parfois le thalidomide.

Maladies des os

Normalement, l'os se compose de 70 % de minéraux et de 30 % de matrice organique (principalement des fibres de collagène de type 1). Le composant minéral est fait essentiellement d'un sel cristallin complexe de calcium et de phosphate appelé hydroxyapatite. Le squelette croît durant dans l'enfance ; cependant, même chez l'adulte, le remodelage, c'est-à-dire la formation et la résorption osseuse, reste constant. Deux principaux types cellulaires sont impliqués dans ce processus :

- les ostéoblastes produisent du collagène de type 1 et régulent sa minéralisation ;
- les ostéoclastes produisent des ions hydrogène et des enzymes lysosomiques, qui enlèvent et résorbent la phase minérale et la matrice de collagène.

Contrôle du métabolisme du calcium et des os

La vitamine D et la parathormone (PTH) sont les principaux facteurs qui contrôlent la concentration en calcium du plasma et le remodelage de l'os. Le métabolisme osseux dépend également de la calcitonine, des glucocorticoïdes, des hormones sexuelles, de l'hormone de croissance et des hormones thyroïdiennes.

Vitamine D

La figure 7.6 illustre le métabolisme et les actions de la vitamine D.

Parathormone (PTH)

La PTH est sécrétée par les cellules principales de la glande parathyroïde. Sa concentration plasmatique augmente à la suite d'une chute des ions calciques sériques. Ses divers effets servent tous à augmenter le taux plasmatique de calcium et à diminuer celui du phosphate :

- augmentation de la résorption ostéoclasique de l'os ;
- augmentation de l'absorption intestinale du calcium ;
- augmentation de la synthèse de 1,25-$(OH)_2D_3$ (fig. 7.6) ;
- augmentation de la réabsorption tubulaire rénale du calcium.

Ostéoporose

Une réduction de la masse osseuse et une détérioration de l'architecture du tissu osseux entraînent une fragilité osseuse et un risque accru de fracture, celle-ci pouvant être causée par un traumatisme mineur (fracture ostéoporotique). L'ostéoporose est définie comme une densité minérale osseuse (DMO) inférieure à la valeur moyenne des jeunes adultes de 2,5 déviations standard (DS) (T-score ≤ –2,5). Lorsque les valeurs sont comprises entre 1 et 2,5 DS en dessous de la moyenne, on parle d'ostéopénie. D'autres facteurs de risque identifiables par l'anamnèse et l'examen augmentent le risque de fracture indépendamment de la DMO (tableau 7.12) ; c'est pourquoi une évaluation du risque de fracture fondée uniquement sur la DMO ne pourra repérer les personnes prédisposées à ce genre d'accident.

Étiologie

Une formation insuffisante de masse osseuse et/ou une perte osseuse continue peuvent expliquer l'ostéoporose. La masse osseuse, qui achève de se constituer chez le jeune adulte, dépend de facteurs génétiques et nutritionnels, des hormones sexuelles et de l'activité physique. La perte osseuse liée à l'âge survient ensuite et s'accélère particulièrement chez les femmes après la ménopause. Les facteurs de risque d'ostéoporose sont ceux qui causent une réduction de la masse osseuse maximale atteinte dans la vie d'adulte ou ceux qui causent une perte osseuse accrue (tableau 7.12).

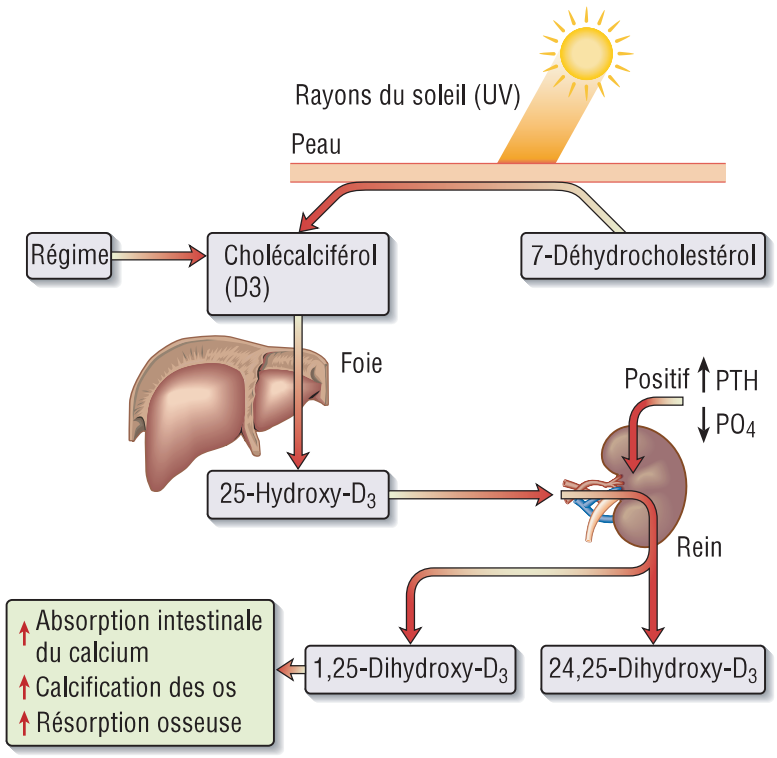


Figure 7.6. Métabolisme et effets biologiques de la vitamine D.
Les principales sources de vitamine D chez les humains sont la photoactivation dans la peau du 7-déhydrocholestérol en cholécalciférol, qui est converti d'abord dans le foie en 25-hydroxyvitamine D, puis dans le reins en une forme plus active, le 1,25-dihydroxycholécalciférol (1,25 $(OH)_2D_3$). Cette dernière étape est régulée par la PTH, le phosphate et par une rétroaction négative de la 1,25 $(OH)_2D_3$ elle-même. Cette transformation peut également se produire dans les tissus lymphomateux et sarcoïdiens, ce qui cause une hypercalcémie pouvant compliquer ces maladies.

Tableau 7.12. Facteurs prédisposant à l'ostéoporose et aux fractures de fragilité

Dépendant de la DMO	Indépendant de la DMO
Sexe féminin	Vieillissement
Caucasien/Asiatique	Fracture de fragilité antérieure
Hypogonadisme	Antécédents familiaux de fracture de hanche
Immobilisation	Indice de masse corporelle faible
Maladie hépatique chronique	Tabagisme
Maladie rénale chronique	Alcoolisme
Maladie pulmonaire obstructive chronique	Thérapie aux glucocorticoïdes
Maladie gastro-intestinale	Remodelage osseux intense
Faible apport alimentaire en calcium	Risque de chute accru
Carence en vitamine D	Polyarthrite rhumatoïde
Médicaments (corticoïdes, héparine, ciclosporine, anticonvulsivants)	
Maladies endocriniennes (syndrome de Cushing, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie)	
Autres maladies (diabète, mastocytose, myélome multiple, ostéogenèse imparfaite)	

DMO : densité minérale osseuse.

Caractéristiques cliniques

Les symptômes de l'ostéoporose sont la conséquence des fractures, qui se produisent généralement dans quatre sites : vertèbres thoraciques et lombaires, fémur proximal et radius distal (fracture de Pouteau-Colles). Les fractures vertébrales thoraciques peuvent entraîner une cyphose et une perte de taille (posture voûtée).

Examens

- L'ostéodensitométrie ou absorptiométrie à rayons X ou DXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*) est la référence pour la mesure de la densité osseuse, en général de la colonne lombaire et du fémur proximal. L'ostéoporose est diagnostiquée lorsque le T-score de la DMO chute sous –2,5.
- Les radiographies montrent les fractures, mais sont trop peu sensibles pour la détection de l'ostéopénie.
- Les taux sériques de calcium, de phosphate et de phosphatase alcaline sont normaux.
- Les causes secondaires d'ostéoporose (hyperthyroïdie, myélome, hyperparathyroïdie primaire, hypogonadisme, maladie cœliaque) doivent être recherchées par des tests sanguins appropriés chez les hommes et les femmes avant la ménopause.

Évaluation du risque de fracture

Cette évaluation devrait prendre en compte à la fois la DMO et les facteurs de risque cliniques (tableau 7.12). Le tableau 7.13 reprend les indications de l'ostéodensitométrie. L'outil FRAX® (*fracture risk assessment*) a été développé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) afin d'évaluer les risques à 10 ans de fracture de hanche ou de fractures ostéoporotiques importantes chez un malade non traité entre 40 et 90 ans (http://www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=fr). Il intègre les facteurs de risque cliniques avec la DMO du col fémoral (la DMO de la hanche peut également être utilisée chez les femmes). Ce n'est qu'un guide, et il ne sera pas utile chez tous les malades, par exemple chez ceux dont la DMO vertébrale est faible mais celle du col du fémur normale. Chez les patients > 75 ans avec une fracture ostéoporotique, la densitométrie n'est souvent pas nécessaire avant le traitement de l'ostéoporose. FRAX® ne permet pas d'identifier le niveau de risque de fracture à partir duquel le traitement doit être lancé, et le moment de la décision varie, en partie, en fonction des ressources médicales du pays. Au Royaume-Uni, le traitement de l'ostéoporose est rentable pour un risque à 10 ans de fracture de hanche de 4 %, et de 3 % aux États-Unis.

Tableau 7.13. Indications pour l'ostéodensitométrie

Ostéopénie radiographique
Fracture de fragilité (chez les moins de 75 ans)
Corticothérapie (chez les moins de 65 ans)
Indice de masse corporelle inférieur à 19 kg/m^2
Antécédents maternels de fracture de la hanche
Facteurs de risque dépendant de la DMO (voir tableau 7.12)

Chez les patients présentant une perte de taille et/ou une cyphose, une radiographie thoracique latérale est le premier examen indiqué ; le corps vertébral perd de la hauteur dans sa partie antérieure et, en raison d'une fracture, a un aspect cunéiforme.
DMO : densité minérale osseuse.

Soins

Prévention et traitement

De nouvelles fractures vertébrales nécessitent un repos au lit pendant 1 à 2 semaines et une puissante analgésie. Les myorelaxants (par exemple diazépam, 2 mg trois fois par jour), la calcitonine sous-cutanée (50 UI par jour) ou le pamidronate intraveineux (dose unique de 60 à 90 mg) permettent également de soulager la douleur. Les fractures non vertébrales sont traitées par les moyens orthopédiques conventionnels. Les conseils hygiénodiététiques sont : arrêter de fumer, réduire la consommation d'alcool, veiller à un apport suffisant de calcium (700 à 1 000 mg/jour, 1 500 mg après la ménopause) et de vitamine D (400 à 800 UI/jour) et pratiquer régulièrement des exercices de musculation. Chez les personnes âgées, le risque de chutes peut être réduit par la physiothérapie et le contrôle de la sécurité à domicile. Les protecteurs de hanche peuvent réduire le risque de fracture dans les soins en institutions.

Intervention pharmacologique

- Les bisphosphonates (par exemple alendronate, risédronate, zolédronate) constituent le traitement

de première ligne chez la plupart des patients atteints d'ostéoporose. Ils inhibent la résorption osseuse par inhibition de l'activité des ostéoclastes, augmentent la masse osseuse de la hanche et du rachis, et la plupart se sont avérés capables de réduire l'incidence des fractures. La durée optimale du traitement n'est pas connue.

- Le ranélate de strontium (2 g par jour) est une alternative utile aux bisphosphonates oraux, en particulier chez les personnes âgées fragiles qui ont des difficultés à respecter la posologie. Son mécanisme d'action est incertain.
- Le raloxifène (60 mg par jour), un modulateur sélectif des récepteurs des estrogènes, active les récepteurs d'estrogène dans les os tout en n'ayant aucun effet stimulant sur l'endomètre (voir ci-dessous le traitement hormonal substitutif [THS]). On a montré qu'il réduisait la perte de densité minérale du rachis et des hanches, mais seule la fréquence des fractures vertébrales a été réduite. Les effets secondaires sont des crampes aux jambes, des bouffées de chaleur ainsi qu'un risque accru de thrombo-embolie (similaire au THS) et d'AVC.
- Le tériparatide, un peptide recombinant constitué des 34 premiers acides aminés de la PTH, qui en comporte 84, et la PTH recombinante humaine stimulent la formation osseuse et sont tous deux administrés par injection sous-cutanée quotidienne. Ils sont indiqués dans les cas sévères d'ostéoporose ou chez les femmes qui ne tolèrent pas ou ne répondent pas aux autres thérapies. Un effet secondaire est une hypercalcémie.
- Les estrogènes comme THS constituent un traitement de deuxième ligne en raison d'effets indésirables, par exemple cancer du sein et risque accru de maladies cardiovasculaires en cas d'utilisation à long terme (voir plus loin). On y recourt pour les femmes ménopausées qui courent un risque élevé de fracture et qui souffrent également de symptômes périménopausiques.
- La testostérone est prescrite aux hommes dont l'hypogonadisme a été prouvé.

Ostéoporose cortisonique

Les corticoïdes oraux exposent à un risque sérieux de fracture de hanche et du rachis. Les mesures générales de prévention sont la réduction à une dose minimale, une voie différente d'administration (par exemple des corticoïdes par voie rectale dans la colite ulcéreuse distale) et la prescription d'autres agents immunosuppresseurs. Tous les patients devraient prendre du calcium et de la vitamine D et suivre les conseils d'hygiène de vie recommandés ci-dessus. En plus, tous les patients âgés de plus de 65 ans ou avec des antécédents de fracture ostéoporotique devraient recevoir les médicaments contre l'ostéoporose. Les bisphosphonates et le tériparatide sont autorisés à cet effet en France comme au Royaume-Uni. Ces médicaments sont prescrits aux patients plus jeunes sur la base des résultats d'un examen DXA et des facteurs de risque cliniques.

Ostéonécrose

L'ostéonécrose (nécrose avasculaire, nécrose ischémique) est la mort des cellules osseuses et médullaires à la suite d'un apport sanguin insuffisant (lésion vasculaire, augmentation de la pression intraosseuse, contraintes mécaniques). Les diverses causes sont notamment des médicaments (glucocorticoïdes, bisphosphonates), l'abus d'alcool, la drépanocytose, des traumatismes, des irradiations et l'infection à VIH. Le col du fémur est le site le plus fréquemment touché. L'arthropathie se manifeste par des douleurs et, en l'absence de traitement, par l'effondrement osseux. Le diagnostic repose sur l'IRM; une radiographie simple ne montre pas les premières altérations. Le traitement dépend de la cause et du site affecté.

Maladie de Paget

C'est un trouble local du remodelage osseux; une résorption ostéoclastique est suivie de la formation d'un nouvel os plus fragile ainsi que de l'augmentation locale du flux sanguin et du tissu fibreux. L'incidence augmente avec l'âge, il est rare avant la quarantaine et touche jusqu'à 10 % des adultes atteignant 90 ans.

Étiologie

L'étiologie est inconnue. La maladie pourrait résulter d'une infection virale latente (virus de la maladie de Carré, rougeole ou virus respiratoire syncytial) des ostéoclastes chez un individu génétiquement prédisposé. Le risque est accru

dans certaines familles et l'on a identifié des gènes de susceptibilité.

Caractéristiques cliniques

Bien que n'importe quel os puisse être atteint, les sites les plus communs sont : bassin, colonne lombaire, fémur, rachis thoracique, crâne et tibia. La plupart des cas sont asymptomatiques, mais certains se manifestent par :

- des douleurs osseuses ou dans l'articulation voisine (le cartilage ou l'os adjacent est endommagé) ;
- des déformations, par exemple un élargissement du crâne ou une courbure du tibia ;
- des complications : compression nerveuse (surdité, paraparésie), des fractures pathologiques et, rarement, une insuffisance cardiaque à haut débit (due au flux sanguin accru dans l'os) et un sarcome ostéogénique.

Examens

- La concentration sérique de la phosphatase alcaline est élevée (elle reflète l'intensité de la formation osseuse), souvent > 1 000 U/l, avec un taux normal de calcium et de phosphate. L'excrétion urinaire d'hydroxyproline est élevée et peut être utilisée comme marqueur de l'activité de la maladie.
- Les radiographies montrent des changements caractéristiques. En certains sites, l'os est élargi et distordu, avec des changements sclérotiques (augmentation de la densité) et des zones ostéolytiques (perte d'os et densité réduite).
- La scintigraphie osseuse montre l'absorption accrue du radionucléide ostéotrope. L'aspect est semblable à celui de métastase sclérosée provenant, en particulier, d'un carcinome mammaire ou prostatique.

Traitement

Les bisphosphonates (zolédronate par voie intraveineuse ou orale) inhibent la résorption osseuse en diminuant l'activité ostéoclastique, et forment ainsi la base du traitement. Ils sont indiqués pour les patients symptomatiques, mais aussi pour ceux qui, bien qu'asymptomatiques, sont exposés à des complications (par exemple fracture ou compression nerveuse). L'activité de la maladie est surveillée par l'évolution des symptômes et le dosage de la phosphatase alcaline sérique ou de l'hydroxyproline urinaire.

Ostéomalacie et carence en vitamine D

Le rachitisme est un amollissement osseux dû à une minéralisation insuffisante du cadre ostéoïde au cours de la croissance. Si cela survient après la fermeture épiphysaire, on parle alors d'ostéomalacie. Les deux affections sont les manifestations cliniques d'une profonde carence en vitamine D. La principale source de vitamine D provient de sa production cutanée sous l'effet des rayons ultraviolets B de la lumière solaire (fig. 7.6). Une petite quantité provient de l'alimentation (poissons gras, jaunes d'œufs, céréales avec suppléments, margarine).

Étiologie

La peau pigmentée ou protégée des ultraviolets par une crème solaire ou des vêtements produit moins de vitamine D. Il faut en tenir compte particulièrement chez les personnes âgées et institutionnalisées (en particulier chez les résidents en maison de repos) et en cas de malabsorption ou d'intestin court. D'autres causes de carence sont : une maladie rénale avec insuffisance de conversion de 25-(OH)D_3 en 1,25-$(OH)_2D_3$), une cholestase et la prise de certains médicaments, par exemple des anticonvulsivants, de la rifampicine ou le traitement antirétroviral hautement actif.

Caractéristiques cliniques

Faiblesse et douleur musculaires proximales sont les symptômes les plus courants. L'ostéodensitométrie ou de simples radiographies peuvent également faire suspecter une carence en vitamine D. Si celle-ci est grave, elle peut conduire à une hypocalcémie avec tétanie et convulsions. Chez l'enfant, le rachitisme est cause de déformations osseuses (genoux cagneux, jambes arquées) et de retard de croissance.

Examens

- Le taux sérique de 25-hydroxyvitamine D_3 est faible (< 25 nmol/l, 10 µg/l) dans l'ostéomalacie. Des concentrations sériques entre 25 et 50 nmol/l suggèrent une insuffisance en vitamine D.

- Le taux de phosphatase alcaline est habituellement élevé. La phosphatémie et la calcémie peuvent être normales ou basses.
- Les clichés radiographiques sont caractéristiques ; ils montrent un défaut de minéralisation et les zones dites de Looser, stries de faible densité qui s'étendent du cortex vers l'intérieur des os longs.

Soins

Le traitement de la carence en vitamine D consiste en calciférol par voie orale, 10 000 UI par jour ou 60 000 UI par semaine durant 8 à 12 semaines, puis une dose d'entretien de 1 000 UI par jour (10 000 UI par semaine). Les patients atteints d'un grave syndrome de malabsorption sont traités par injection intramusculaire mensuelle de calciférol, 300 000 UI durant 3 mois, puis par des doses annuelles d'entretien. Un manque de vitamine D est associé à des effets néfastes sur la santé en général ; elle entraînerait un risque accru de diabète de type 2, de divers cancers, de maladies cardiovasculaires. Un apport quotidien de 1 000 UI est donc recommandé.

Médicaments

Anti-inflammatoires et analgésiques

L'aspirine (voir chap. 5) est indiquée en cas de douleurs musculosquelettiques transitoires et de fièvre ; les AINS le sont habituellement dans les affections inflammatoires. Le paracétamol a une efficacité semblable à celle de l'aspirine, mais n'exerce pas d'effet anti-inflammatoire évident. Il convient comme traitement de première ligne pour soulager la douleur, dans les conditions où des anti-inflammatoires ne sont pas habituellement prescrits. La codéine peut être ajoutée lorsque le paracétamol seul s'avère insuffisant.

Paracétamol (acétaminophène)

Mode d'action

Le paracétamol inhibe la synthèse des prostaglandines dans le système nerveux central et bloque la formation des impulsions douloureuses périphériques. Il réduit la fièvre par inhibition du centre hypothalamique de régulation thermique.

Indications

Douleur légère à modérée, fièvre. Pour soulager la douleur des arthrites inflammatoires, les AINS sont plus efficaces.

Préparations et posologie

Comprimés, gélules, comprimés dispersibles : 500 mg ; suspension de 250 mg/ml ; suppositoires de 60 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg ; perfusion intraveineuse de 10 mg/ml en flacons de 50 ml ou 100 ml.

- **Voie orale ou rectale :** 0,5–1 g toutes les 4–6 heures avec un maximum de 4 g par jour (3 g si le poids < 50 kg ou en cas de maladie hépatique).
- **Perfusion IV** en 15 minutes : 1 g toutes les 4–6 heures, maximum 4 g par jour, 15 mg/kg si le poids corporel < 50 kg ; principalement utilisée en postopératoire.

Effets secondaires

Rares, sauf en cas de surdosage (voir chap. 13).

Précautions/contre-indications

Si le taux estimé de filtration glomérulaire < 30 ml/min, il faut espacer de 6 heures ou plus l'administration. Réduire la dose en cas de maladie grave du foie.

Préparations composées

Le paracétamol (500 mg) est également disponible associé à une faible dose d'un analgésique opioïde, par exemple le phosphate de codéine à 8 mg, 15 mg ou 30 mg, en comprimés, comprimés dispersibles ou sous forme de gélules. La dose de l'opiacé peut être suffisante pour causer les effets secondaires des opioïdes (voir chap. 6).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Mode d'action

Les AINS inhibent la cyclo-oxygénase (COX), l'enzyme qui catalyse la synthèse des endoperoxydes cycliques à partir de l'acide arachidonique pour former les prostaglandines. L'inhibition de l'isoforme, COX-1, dans le tractus digestif réduit la production des prostaglandines protectrices et prédispose donc à des dommages gastroduodénaux. COX-2 est la forme induite essentiellement en réponse à des cytokines

proinflammatoires. Les inhibiteurs sélectifs de COX-2 (« coxibs », étoricoxib et célécoxib) exposent moins aux lésions gastroduodénales que les AINS non sélectifs (par exemple ibuprofène, diclofénac).

Indications

La posologie doit être la plus faible possible et l'administration durer un minimum de temps.

- Douleur et inflammation associées aux arthrites inflammatoires et à l'arthrose grave (dans les formes légères à modérées, le paracétamol est tout aussi efficace).
- Synovite microcristalline.
- Douleurs musculosquelettiques transitoires.
- Douleur causée par des tumeurs osseuses secondaires.

Préparations et posologie

De nombreux AINS différents sont disponibles. Ils varient dans leurs propriétés anti-inflammatoires et leur tolérabilité ; par exemple, l'ibuprofène exerce moins d'effets secondaires que les autres AINS, mais son activité anti-inflammatoire est plus faible. L'indométacine est plus puissante, mais occasionne plus d'effets secondaires. Quant à la puissance et à la tolérabilité du diclofénac et du naproxène, elles se situent quelque part entre celles de l'ibuprofène et l'indométacine.

Voici deux exemples d'AINS non sélectifs et d'un coxib.

Ibuprofène

Comprimés : 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg; sirop : 100 mg/5 ml.

- **Voie orale :** Initialement 1,2 à 1,8 g par jour, en trois à quatre doses fractionnées, prises après les repas, jusqu'à un maximum de 2,4 g par jour si nécessaire. La dose d'entretien est de 0,6 à 1,2 g par jour en doses fractionnées.

Diclofénac

Comprimés de 25 mg, 50 mg; suppositoires : 25 mg, 50 mg, 100 mg; injectables : 75 mg/3 ml.

- **Voie orale/rectale :** 75–150 mg par jour en deux à trois doses fractionnées.
- **IM :** 75 mg une fois ou deux fois par jour pendant 2 jours.

Célécoxib

Gélules de 100 mg, 200 mg.

- **Voie orale :** 200 mg en 1–2 doses fractionnées, et si nécessaire, jusqu'à un maximum de 400 mg par jour.

Effets secondaires

Toxicité gastro-intestinale avec un risque plus élevé chez les personnes âgées. L'inflammation et l'ulcération peuvent se développer n'importe où dans l'intestin, mais dans l'estomac et le duodénum, elles sont cliniquement plus évidentes (dyspepsie, érosions, ulcères, saignements, perforation). Parmi les AINS non sélectifs, l'ibuprofène a le moins d'effet secondaire, alors que le piroxicam, l'indométacine et le diclofénac exposent à un risque intermédiaire. En général, on utilise un AINS prédisposant le moins aux effets secondaires, et la posologie sera la plus faible possible tout en restant capable de soulager les symptômes. Il est indiqué d'ajouter des inhibiteurs de la pompe à protons lorsque des AINS non sélectifs sont prescrits à des patients à haut risque (> 65 ans), antécédents d'ulcère gastroduodénal, comorbidité grave, prise d'autres médicaments aggravant le risque gastro-intestinal : warfarine, aspirine, corticoïdes afin de réduire les lésions gastroduodénales.

Autres : réactions d'hypersensibilité (surtout éruptions cutanées, bronchospasme, angiœdème), troubles sanguins, rétention aqueuse (elle peut précipiter l'insuffisance cardiaque chez les personnes âgées), insuffisance rénale aiguë, hépatite, pancréatite et exacerbation d'une colite.

Précautions/contre-indications

Les AINS sont contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'aspirine ou à tout autre AINS, ces médicaments ayant déclenché une des réactions suivantes : crise d'asthme, œdème de Quincke, urticaire ou rhinite. Une autre contre-indication est l'insuffisance cardiaque grave. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 doivent être évités en cas de maladie cardiaque ischémique, de troubles circulatoires cérébraux ou périphériques et d'une insuffisance cardiaque modérée ou grave. En raison du risque gastro-intestinal, il faut renoncer aux AINS, sauf

si c'est absolument nécessaire, chez les patients ayant souffert ou souffrant d'un ulcère gastro-intestinal et chez les patients prenant des anticoagulants, des corticoïdes ou de l'aspirine. Chez les patients en insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique, les AINS peuvent aggraver la détérioration fonctionnelle de ces organes. En cas de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, la prise d'AINS risque de déclencher une poussée inflammatoire. Pour les interactions des AINS avec d'autres médicaments, il faut consulter le RCP.

Médicaments agissant sur le métabolisme osseux

Bisphosphonates

Mode d'action

Adsorbés sur les cristaux d'hydroxyapatite des os, les bisphosphonates inhibent la croissance et l'activité des ostéoclastes, réduisant ainsi le taux de renouvellement osseux.

Indications

Prophylaxie et traitement de l'ostéoporose en combinaison avec du calcium (700–1 000 mg par jour, 1500 mg après la ménopause) et des suppléments de vitamine D (800 UI/jour) si l'apport alimentaire est inadéquat. Traitement de la maladie de Paget et de l'hypercalcémie liée à certains cancers. Traitement des lésions ostéolytiques et des douleurs osseuses en cas de myélome multiple ou de métastases osseuses d'un cancer du sein.

Préparations et posologie

Acide alendronique

Comprimés : 10 mg par jour; 70 mg une fois par semaine.

- Traitement et prévention de l'ostéoporose : 10 mg par jour au moins 30 minutes avant le petit déjeuner ou 70 mg une fois par semaine.
- En raison de graves réactions œsophagiennes (œsophagite, ulcères et sténoses), les patients devraient être avisés de prendre les comprimés avec un grand verre d'eau et en se tenant debout au moins 30 minutes avant l'ingestion des premiers aliments ou boissons de la journée, et de se tenir debout ou assis pendant au moins 30 minutes. Il faut aussi conseiller aux patients d'arrêter le traitement et de consulter un médecin si des symptômes d'irritation œsophagienne se manifestent.

Risédronate

Comprimés : 5 mg, 30 mg; une fois par semaine : 35 mg.

- Prévention et traitement de l'ostéoporose : 5 mg par jour ou 35 mg par semaine.
- Maladie de Paget : 30 mg par jour pendant 2 mois; cure pouvant être répétée si nécessaire après au moins 2 mois.
- Les précautions pour la prise de risédronate sont les mêmes que pour l'alendronate (voir ci-dessus). Aucune nourriture ou boisson pendant 2 heures après le risédronate.

Pamidronate disodique

Injection : 15 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg.

- **IV :** Les patients doivent d'abord être hydratés.
- Hypercalcémie d'origine maligne : calcium sérique < 3,0 mmol/l, administrer 15–30 mg; calcium sérique > 4,0 mmol/l, administrer 90 mg. Donner en perfusion unique ou en plusieurs perfusions durant 2–4 jours consécutifs. Chaque dose de 60 mg doit être diluée avec au moins 250 ml de chlorure de sodium et perfusée en au moins 1 heure.
- Lésions ostéolytiques et douleurs osseuses en cas de myélome multiple ou de métastases osseuses associées au cancer du sein : 90 mg toutes les 4 semaines (ou toutes les 3 semaines pour coïncider avec la chimiothérapie du cancer du sein).
- Maladie de Paget : 30 mg une fois par semaine pendant 6 semaines; la cure peut être répétée tous les 6 mois.

Effets secondaires

Effets secondaires digestifs (dyspepsie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, constipation), symptômes pseudogrippaux, réactions de l'œsophage (voir ci-dessus), douleurs musculosquelettiques. Avec le pamidronate disodique par voie intraveineuse : anomalies biochimiques (hypophosphatémie, hypocalcémie, hypo- ou hyperkaliémie, hypernatrémie), anémie, thrombocytopénie, lymphopénies, convulsions, lésions rénales aiguës, conjonctivite.

L'ostéonécrose de la mâchoire constitue le plus grand risque chez les patients recevant des bisphosphonates par voie intraveineuse pour les indications cancéreuses.

Précautions/contre-indications

Avant de commencer, il faut corriger les éventuelles carences en vitamine D et l'hypocalcémie. Éviter le risédronate et l'alendronate chez les patients souffrant de troubles œsophagiens. Une adaptation posologique s'impose en cas de grave insuffisance rénale (voir le RCP).

Calcium

Apport alimentaire de référence, 700 mg.

Indications

Hypocalcémie, ostéomalacie, lorsque l'apport alimentaire en calcium (avec ou sans vitamine D) est déficient dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose.

Préparations et posologie

Carbonate de calcium

Comprimés à croquer (calcium 500 mg ou Ca^{2+}12,6 mmol); comprimés dispersibles : 400 (calcium 400 mg ou Ca^{2} +10 mmol), 1000 (calcium 1 g ou Ca^{2+}25 mmol); sirop (calcium 108,3 mg ou Ca^{2+}2,7 mmol/5 ml).

- Carence en calcium et ostéoporose : 700–1 000 mg par jour, sirop de 55–75 ml par jour.
- Ostéomalacie : 1 000–3 000 mg par jour; sirop 55–155 ml par jour.

Gluconate de calcium

Injection : 10 % (89 mg de calcium ou Ca^{2+}2,2 mmol/10 ml).

10–20 ml en plus de 10 minutes pour une hypocalcémie aiguë.

Effets secondaires

Troubles gastro-intestinaux; avec injection, vasodilatation périphérique, baisse de la pression artérielle, réactions au site d'injection.

Précautions/contre-indications

Les états d'hypercalcémie et d'hypercalciurie.

Vitamine D

Mode d'action

Vitamine liposoluble dont l'action principale est de promouvoir l'absorption intestinale du calcium. Un supplément par voie orale de 10 µg (400 unités) prévient toute carence.

Indications

- Prévention de la carence en vitamine D chez les personnes à risque, par exemple les Asiatiques qui consomment du pain sans levain, et chez les patients âgés, particulièrement ceux qui sont confinés à leur domicile ou vivent en maison de repos.
- En complément pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose, quand l'apport alimentaire de vitamine D (et de calcium) n'est pas optimal.
- Carence en vitamine D causée par une malabsorption intestinale, une maladie hépatique chronique ou une insuffisance rénale sévère.
- L'hypocalcémie de l'hypoparathyroïdie.

Préparations et posologie

Ergocalciférol

Calciférol (vitamine D2) comprimés : 250 µg (10 000 unités); calcium (97 mg) plus ergocalciférol (10 µg, 400 unités) en comprimés.

- Prévention de la carence en vitamine D : calcium plus ergocalciférol, 1–2 comprimés par jour.
- Complément au traitement de l'ostéoporose : calcium plus ergocalciférol, 1–2 comprimés par jour.
- Déficit causé par une malabsorption ou une maladie chronique du foie : jusqu'à 1 mg (40 000 unités) de calciférol.
- Hypocalcémie de l'hypoparathyroïdie : jusqu'à 2,5 mg (100 000 unités) de calciférol.

Alfacalcidol

1α-hydroxycholécalciférol gélules : 250 ng, 500 ng, 1 µg.

- Traitement des patients atteints de maladie rénale chronique : 0,25–1 µg par jour.

Calcitriol

1,25-dihydroxycholécalciférol : 250 ng, 500 ng.

- Traitement des patients atteints de maladie rénale chronique : 250–1 000 ng par jour.

Effets secondaires

Les symptômes de surdosage sont : anorexie, lassitude, nausées, vomissements, polyurie, soif, céphalées et taux élevés de calcium et de phosphate dans le plasma et l'urine. Tous les patients prenant des doses pharmacologiques de vitamine D devraient subir un contrôle de leur calcémie à intervalles réguliers (au début, chaque semaine) et si des nausées et des vomissements surviennent.

Précautions/contre-indications

Contre-indiquée en cas d'hypercalcémie et de calcification métastatique.

This page intentionally left blank

Eau, électrolytes, équilibre acidobasique

CHAPITRE 8

Besoins en eau et en électrolytes

Normalement, le volume et la composition biochimique des compartiments liquidiens extracellulaires et intracellulaires restent remarquablement constants. Le maintien de la quantité totale dépend de l'équilibre entre l'apport et la perte. L'eau et les électrolytes proviennent de la nourriture et de la boisson, et sont perdus dans l'urine, la sueur et les selles. De plus, environ 500 ml d'eau sont perdus quotidiennement dans l'air expiré (tableau 8.1). Chez l'adulte, les besoins normaux quotidiens sont de 50 à 100 mmol de sodium, 40 à 80 mmol de potassium et 1,5 à 2,5 l d'eau, (25 à 35 ml/kg/24 heures). Au cours de certaines maladies, l'apport et la perte d'eau et d'électrolytes sont altérés, et l'on doit en tenir compte lors du remplacement des fluides. Par exemple, un patient qui perd des sécrétions gastriques par une sonde nasogastrique perdra, chaque jour, des quantités supplémentaires de sodium (25 à 80 mmol/l), de potassium (5 à 20 mmol/l), de chlorure (100 à 150 mmol/l) et d'ions hydrogène (40 à 60 mmol/l), qui devront être remplacés en sus des besoins quotidiens normaux.

Compartiments des fluides corporels

Chez un homme adulte normal, 50 à 60 % du poids est de l'eau ; les femmes ont proportionnellement plus de graisse et leur teneur en eau est d'environ 45 à 50 %. Un homme de 70 kg et en

Tableau 8.1. Equilibre quotidien normal de l'eau et du sodium chez un homme de 75 kg

	Entrées		Sorties
Eau (ml)		**Eau (ml)**	
Boissons	1 500	Urine	1 500
Nourriture	800	Pertes imperceptibles (peau, poumons)	800
Métabolisme	200	Selles	200
Total	2 500	Total	2 500
Sodium (mmol)		**Sodium (mmol)**	
Nourriture et boissons	100	Urine	100
		Sueur	Négligeable
		Selles	Négligeable

L'essentiel pour la médecine générale
© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

bonne santé contient donc près de 42 l d'eau, répartis dans trois compartiments principaux :

- liquide intracellulaire (28 l, environ 35 % du poids corporel maigre) ;
- liquide extracellulaire – le liquide interstitiel qui baigne les cellules (9,4 l, soit environ 12 %) ;
- plasma (également extracellulaire) (4,6 l, soit environ 4 à 5 %).

Les fluides intracellulaires et interstitiels sont séparés par la membrane cellulaire ; le liquide interstitiel et le plasma sont séparés par la paroi des capillaires.

La *pression osmotique* est le principal déterminant de la répartition de l'eau dans les trois compartiments principaux. L'osmolalité est déterminée par la concentration des particules osmotiquement actives. Ainsi, une mole de chlorure de sodium dissoute dans 1 kg d'eau a une osmolalité de 2 mmol/kg, puisque le chlorure de sodium se dissocie en deux particules libres, l'ion sodium Na^+ et l'ion chlorure Cl^-. Une mole d'urée (qui ne se dissocie pas) dans 1 kg d'eau a une osmolalité de 1 mmol/kg. L'osmolarité est le nombre d'osmoles de soluté par litre de solution (mmol/l) et, pour les solutions aqueuses diluées, est essentiellement équivalente à l'osmolalité.

Le liquide intracellulaire contient surtout du potassium (K^+) (la plupart du Mg^{2+} cellulaire est lié et osmotiquement inactif). Dans le compartiment extracellulaire, les sels de sodium prédominent dans le liquide interstitiel, et les protéines dans le plasma. Les réserves corporelles de Na^+ sont le principal déterminant du volume de liquide extracellulaire, alors que le volume plasmatique est déterminé par la pression oncotique liée à la concentration protéique (voir plus loin). Le tableau 8.2 montre la composition des fluides intracellulaires et extracellulaires. La membrane cellulaire sépare les compartiments de liquide intracellulaire et extracellulaire et maintient, par des mécanismes de transport actif et passif, les compositions électrolytiques différentes dans chaque compartiment. Un changement de l'osmolalité dans un compartiment déclenche un mouvement de l'eau à travers la membrane cellulaire pour rétablir l'équilibre osmotique.

Distribution des liquides extracellulaires

La paroi capillaire séparant les espaces intravasculaire (plasma) et interstitiel sont perméables aux ions Na^+, K^+ et au glucose, et ces

Tableau 8.2. Concentrations normales des électrolytes dans les liquides intracellulaire et extracellulaire chez l'adulte normal

	Plasma (mmol/l)	Liquide interstitiel (mmol/l)	Liquide intracellulaire (mmol/l)
Na^+	142	144	10
K^+	4	4	160
Ca^{2+}	2,5	2,5	1,5
Mg^{2+}	1,0	0,5	13
Cl^-	102	114	2
HCO_3^-	26	30	8
PO_4^{2-}	1,0	1,0	57
SO_4^{2-}	0,5	0,5	10
Acides organiques	3	4	3
Protéines	16	0	55

solutés ne contribuent donc pas à la distribution des fluides entre ces espaces. Toutefois, les protéines du plasma, par exemple l'albumine, quittent difficilement le réseau capillaire, et retiennent l'eau dans l'espace vasculaire. La distribution de l'eau extracellulaire entre les espaces vasculaires et extravasculaires (interstitiels) est déterminée par l'équilibre entre la pression hydrostatique (pression sanguine intracapillaire), qui tend à pousser le liquide hors des capillaires, et la pression oncotique (la pression osmotique exercée par les protéines plasmatiques), qui retient le liquide dans les vaisseaux. Le flux net de liquide vers l'extérieur est équilibré par son « aspiration » dans les vaisseaux lymphatiques, qui le ramène dans la circulation sanguine (fig. 8.1).

L'œdème est défini comme une augmentation du liquide interstitiel et résulte :

- de l'augmentation de la pression hydrostatique, par exemple la rétention de sodium et d'eau dans l'insuffisance cardiaque ;
- d'une réduction de la pression oncotique, par exemple en raison d'une hypoalbuminémie liée à un syndrome néphrotique ;
- d'un obstacle à la circulation lymphatique ;
- d'une perméabilité accrue de la paroi des vaisseaux sanguins ; par exemple, dans un foyer inflammatoire, sous l'effet de cytokines, la perméabilité vasculaire augmente.

L'inspection et la palpation sont généralement suffisantes pour identifier l'œdème. La compression de la peau avec le bout du doigt, pendant 10 secondes, dans la zone concernée laisse une empreinte qui persiste quelques instants après le retrait du doigt. C'est le signe du godet. L'œdème limité à un endroit est plus susceptible de résulter d'une cause locale, par exemple une obstruction veineuse. L'œdème généralisé, par exemple à la suite d'une insuffisance cardiaque, est souvent plus important dans les jambes et les pieds chez les patients ambulants, et dans la région sacrée chez ceux qui sont confinés au lit.

Liquides intraveineux en pratique clinique

Les perfusions intraveineuses sont fréquemment utilisées dans les hôpitaux afin de maintenir l'équilibre hydrique chez les patients qui ne peuvent boire et afin de corriger des pertes importantes antérieures ou continues. Les *cristalloïdes*,

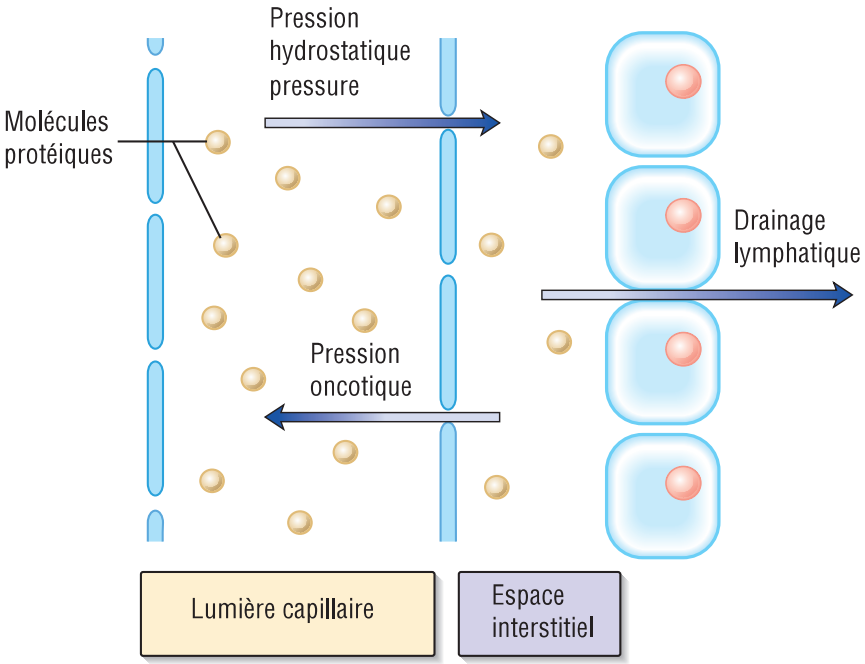


Figure 8.1. Distribution de l'eau entre les espaces vasculaire et extravasculaire (interstitiel).
Elle dépend de l'équilibre entre la pression hydrostatique, qui pousse le fluide hors des capillaires, et la pression oncotique, qui le retient dans les vaisseaux. Le flux net du liquide sortant est équilibré par l'« aspiration » du liquide dans les vaisseaux lymphatiques, qui le ramènent dans la circulation sanguine. Des processus similaires régulent les volumes liquidiens dans les cavités péritonéale et pleurale.

par exemple le chlorure de sodium à 0,9 %, contiennent des sels de faible poids moléculaire ou des sucres qui se dissolvent complètement dans l'eau et passent librement entre les compartiments intravasculaire et interstitiel (tableau 8.3). Une solution de glucose à 5 % se comporte comme de l'eau libre ; après administration intraveineuse, elle se distribue uniformément dans l'ensemble des trois compartiments liquidiens ; très peu reste dans l'espace intravasculaire. Le chlorure de sodium à 0,9 % reste dans l'espace extracellulaire et donc environ un tiers du volume perfusé restera dans l'espace intravasculaire. Les *colloïdes* (par exemple dextran 70, gélatine) contiennent des substances de plus grand poids moléculaire et restent plus longtemps dans l'espace intravasculaire que les solutions cristalloïdes. Les colloïdes sont utilisés pour augmenter le volume circulant en cas d'hémorragie (jusqu'à ce que le sang soit disponible), de brûlure et parfois de septicémie. Bien qu'ils restent dans l'espace intravasculaire plus longtemps que les cristalloïdes, selon des études comparatives, ils ne seraient pas plus utiles que les cristalloïdes chez les patients hypovolémiques. Les effets secondaires des colloïdes sont des réactions d'hypersensibilité, notamment des réactions de type anaphylactique et une augmentation transitoire du temps de saignement. À noter aussi qu'ils ont une plus grande concentration de sodium que le plasma.

L'évaluation et le suivi de l'équilibre liquidien sont fondés sur les antécédents (par exemple vomissements, diarrhée), des fiches d'équilibre des fluides (souvent inexactes), les pesées quotidiennes, le débit urinaire et l'examen clinique (turgescence cutanée, remplissage capillaire, pression veineuse jugulaire, pouls, pression artérielle en position couchée et debout). Un monitorage cardiaque invasif est également utilisé chez des patients très dépendants. La mesure de la pression veineuse centrale avant et après un test de perfusion intraveineuse convient pour l'évaluation du volume circulatoire (voir chap. 12). Après une opération, le patient a en général une courte période d'oligurie comme réaction physiologique à la chirurgie. Le volume d'urine seul ne devrait donc pas être pris en compte dans l'évaluation de l'équilibre des fluides chez ces patients. De plus, en postopératoire, la capacité des reins de diluer l'urine est altérée et il y a donc un risque d'hyponatrémie de dilution.

Avant de perfuser des fluides intraveineux, il faut pouvoir répondre aux questions suivantes.

- Les liquides sont-ils requis pour un traitement de soutien ou pour corriger un déficit, par exemple une hypovolémie due à de la diarrhée ou des vomissements ?

Tableau 8.3. Cristalloïdes à usage général

	Na^+ mmol/l	K^+ mmol/l	Cl^- mmol/l	Osmolarité mosmol/kg	Indication (voir note sous le tableau)
Valeurs plasmatiques normales	142	4,5	103	285–295	
Chlorure de sodium 0,9 %	154	–	154	308	1
Chlorure de sodium à 0,18 %/4 % de glucose	30	–	–	283	2
Glucose 5 %	–	–	–	278	3
Solution de Hartmann/solution de lactate de Ringer	130	4	109	273	4

N.B. Chez un adulte normal, 1,5 à 2,5 l (25 à 35 ml/kg/24 heures) de liquide contenant environ 70 à 100 mmol de sodium et 40 à 80 mmol de potassium sont nécessaires pour maintenir l'équilibre. Les liquides sont administrés avec ou sans chlorure de potassium (en fonction des besoins quotidiens et des taux plasmatiques) par des poches mixtes prêtes à l'emploi de préférence à l'addition de chlorure de potassium concentré.
1. Expansion du volume chez des patients hypovolémiques. Rarement, pour maintenir l'équilibre des liquides en cas de pertes importantes de sodium. Un excès de sodium et de chlorure (par rapport au plasma) peut provoquer respectivement une hypernatrémie et une acidose métabolique hyperchlorémique. 2. Maintien de l'équilibre liquidien chez les patients normovolémiques, normonatrémiques. 3. Pour remplacer l'eau. Administré seul quand il n'y a aucune perte significative d'électrolytes. Peut aussi être alterné avec du chlorure de sodium à 0,9 % comme alternative à (2). 4. Pour l'entretien et le remplacement du volume liquidien. Fournit du bicarbonate par le métabolisme du lactate. Contient aussi du calcium, 2 mmol/l.

- Quel est le type de fluide qui est nécessaire pour une thérapeutique de soutien ou pour corriger tout déficit ?
- Quelle est la quantité appropriée de liquide a perfuser et pendant combien de temps l'administration de fluides sera-t-elle probablement nécessaire ?

Le tableau 8.3 suggère différents types de fluide et leurs indications.

Régulation de l'homéostasie des fluides corporels

Le maintien d'un volume circulant efficace est essentiel pour une perfusion tissulaire adéquate et est principalement lié à la régulation de l'équilibre sodique. En revanche, le maintien de l'osmolalité empêche les changements de volume des cellules et dépend largement de la régulation de l'équilibre hydrique.

Régulation du volume extracellulaire

La régulation du volume extracellulaire est déterminée par un contrôle étroit de l'équilibre du sodium, qui est excrété par les reins normaux. Bien que la circulation artérielle ne représente qu'une faible proportion du liquide extracellulaire total, c'est la réplétion du compartiment vasculaire artériel, ou volume sanguin artériel efficace (VSAE), qui est le principal déterminant de l'excrétion rénale du sodium et de l'eau. La réplétion du compartiment artériel dépend d'un rapport normal entre le débit cardiaque et la résistance artérielle périphérique. Ainsi, une chute du débit cardiaque ou de la résistance artérielle périphérique (augmentation de volume de l'arbre vasculaire artériel) réduira le VSAE. En revanche, lorsque celui-ci s'amplifie, l'excrétion urinaire du sodium augmente, et vice versa.

Deux types de récepteurs volumétriques sont sensibles aux variations du VSAE :

- extrarénaux : dans les grands vaisseaux près du cœur ;
- intrarénaux : artériole afférente dans le rein, qui contrôle le système rénine–angiotensine via l'appareil juxtaglomérulaire.

Une diminution du volume circulant efficace conduit à l'activation de ces récepteurs, ce qui conduit à une augmentation de la réabsorption rénale de sodium (et donc de l'eau) et à l'expansion du volume extracellulaire par la stimulation du système nerveux sympathique et l'activation du système rénine–angiotensine (voir chap. 14). En revanche, le peptide natriurétique auriculaire (PNA), produit par les oreillettes du cœur en réponse à une augmentation du volume sanguin, augmente l'excrétion de sodium.

Anomalies de volume extracellulaire

Augmentation du volume extracellulaire

L'expansion du volume extracellulaire est le résultat d'une réabsorption accrue du sodium (et donc de l'eau) ou d'une excrétion rénale altérée.

Caractéristiques cliniques

Celles-ci dépendent de la répartition des excès de fluide dans l'espace extracellulaire (entre l'espace interstitiel et le compartiment intravasculaire), qui dépend à son tour du tonus veineux (qui détermine la pression hydrostatique), de la perméabilité capillaire, de la pression oncotique (qui dépend surtout de l'albumine sérique) et du drainage lymphatique. Par exemple, l'hypoalbuminémie réduit la pression oncotique du plasma et surcharge donc le volume interstitiel. L'insuffisance cardiaque conduit à l'expansion de deux compartiments :

- *Surcharge du volume interstitiel* – œdème des chevilles, œdème pulmonaire, épanchement pleural et ascite.
- *Surcharge du volume intravasculaire* – augmentation de la pression veineuse jugulaire, cardiomégalie et, dans certains cas, augmentation de la pression artérielle.

Ces processus doivent être différenciés des causes locales d'œdème (par exemple œdème des chevilles, conséquence de lésion veineuse à la suite d'une thrombose), qui ne reflètent pas une perturbation du contrôle du volume extracellulaire.

Étiologie

La plupart des causes de l'expansion du volume extracellulaire sont associées à une rétention rénale de chlorure de sodium.

- *Insuffisance cardiaque*. Elle réduit le débit cardiaque et donc la perfusion (hypovolémie fonctionnelle) des récepteurs de volume. Leur stimulation amplifie l'activité sympathique, ce qui entraîne la libération d'hormone antidiurétique (ADH), même si l'osmolalité plasmatique (voir plus loin) reste inchangée.
- *Cirrhose*. Le mécanisme est complexe ; un facteur en cause est la vasodilatation qui réduit la perfusion des récepteurs de volume. Par ailleurs, l'hypoalbuminémie peut également contribuer.
- *Syndrome néphrotique*. La rétention de sodium est principalement due à la réabsorption accrue de sodium dans les tubes collecteurs rénaux directement induite par la maladie rénale. De plus, chez certains patients, la pression oncotique plasmatique faible due à l'hypoalbuminémie entraîne une déplétion du volume plasmatique et un remplissage artériel insuffisant comme dans la décompensation cardiaque et la cirrhose.
- *Rétention sodique*. L'insuffisance rénale peut en être responsable par réduction de la capacité d'excréter le sodium. La rétention peut aussi être due à des médicaments tels que les minéralocorticoïdes (action de type aldostérone), les thiazolidinediones (par surexpression du canal épithélial transporteur du sodium) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ces derniers inhibent la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices dans le rein, ce qui élève la résistance vasculaire rénale et augmente la réabsorption du sodium et de l'eau.

Soins

La cause sous-jacente doit être traitée. Le traitement repose avant tout sur les diurétiques, qui augmentent l'excrétion de sodium et de l'eau par les reins. Diverses classes de diurétiques sont disponibles ; les plus puissants sont les diurétiques de l'anse, par exemple le furosémide (tableau 8.4 et voir « Médicaments » plus loin).

Diminution du volume extracellulaire

Des pertes de sodium et d'eau, de plasma ou de sang peuvent être en cause.

Étiologie

Les hémorragies, la perte de plasma en cas de brûlures étendues, la perte de sel et d'eau par les reins, le tube digestif ou la peau sont des causes de déplétion volémique (tableau 8.5). Malgré une teneur normale ou même une augmentation du sodium et de l'eau, des signes de déplétion se manifestent au cours d'une septicémie (due à une vasodilatation et à l'augmentation de perméabilité capillaire) ainsi qu'au cours du traitement diurétique d'états œdémateux où la résorption de l'œdème tarde par rapport à la réduction rapide du volume plasmatique induite par la diurèse.

Caractéristiques cliniques

Les symptômes sont notamment la soif, des nausées et des vertiges posturaux. La perte de liquide interstitiel diminue l'élasticité (ou turgescence) cutanée.

Tableau 8.4. Principales classes de diurétiques utilisés en clinique

Classe	Exemple	Mode d'action	Puissance relative
Diurétiques de l'anse	Furosémide Bumétanide	Réduisent la réabsorption du Na^+ et du Cl^- dans la branche ascendante de l'anse de Henlé	++++
Diurétiques thiazidiques	Bendrofluméthiazide Hydrochlorothiazide	Réduisent la réabsorption du Na^+ dans le tube contourné distal	++
Antagonistes de l'aldostérone	Spironolactone Eplérénone	Antagoniste de l'aldostérone	+
D'épargne potassique	Amiloride	Prévient l'échange de potassium par le sodium dans le tubule distal	+

Tableau 8.5. Causes de déplétion du volume extracellulaire

Hémorragie
Externe
Cachée, par exemple fuite d'un anévrisme aortique
Brûlures
Pertes gastro-intestinales
Vomissements
Diarrhée
Pertes par iléostomie
Iléus
Pertes rénales
Diurétique
Conservation tubulaire du sodium affaiblie
Reflux néphropathique
Nécrose papillaire
– Néphropathie analgésique – Diabète – Drépanocytose

La réduction du volume circulant provoque une vasoconstriction périphérique avec une tachycardie, une pression veineuse jugulaire et de l'hypotension orthostatique. Une déplétion importante du volume circulant provoque de l'hypotension, ce qui peut altérer la perfusion cérébrale et entraîner ainsi de la confusion et, finalement, un coma.

Examens

Le diagnostic est généralement posé cliniquement. Un cathéter permet la mesure de la pression veineuse centrale, et d'évaluer ainsi la réponse au traitement. L'urée plasmatique peut être élevée en raison de sa réabsorption augmentée et, plus tard, à la suite de l'insuffisance rénale (dans ce cas, la créatinine augmente également). C'est, cependant, très peu spécifique. Si les reins fonctionnent normalement, le sodium urinaire est faible (< 20 mmol/l), mais ce paramètre peut être trompeur, si la cause de la déplétion volémique implique les reins, par exemple lors de la prise de diurétique ou en cas de maladie rénale intrinsèque.

Soins

L'objectif du traitement est de remplacer ce qui a été perdu.

- Une hémorragie entraînant une perte de sang total, il faut administrer un concentré de globules rouges, mais entre-temps l'urgence requiert la perfusion d'un cristalloïde ou d'un colloïde.
- Une perte de plasma, à la suite de brûlures ou d'une péritonite aiguë, devrait être traitée avec du plasma humain ou un colloïde (voir plus haut).
- Une perte de sodium et d'eau, comme en cas de vomissements, de diarrhée ou de pertes rénales excessives, doit être compensée par apport d'eau et d'électrolytes. Dans des affections chroniques associées à une déplétion sodique légère/modérée, par exemple une perte de sel intestinale ou rénale, des suppléments oraux de chlorure de sodium ou de bicarbonate de sodium (en fonction de l'équilibre acidobasique) peuvent suffire. Des solutions de glucose et d'électrolytes sont souvent utilisées pour restaurer l'équilibre des fluides chez les patients atteints de maladies diarrhéiques. En effet, la présence de glucose stimule l'absorption intestinale de sel et d'eau.
- En cas d'urgence, si les pertes de sodium et d'eau ont été importantes, les patients sont généralement traités par perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % (tableau 8.3), le remplacement étant évalué par examen clinique et dosage des électrolytes sériques. Une perfusion rapide (1 000 ml/h) de chlorure de sodium à 0,9 % ou d'un colloïde est administrée si le patient est hypotendu.
- Une perte limitée à l'eau, par exemple en cas de diabète insipide, ne provoque une déplétion du volume extracellulaire que dans les cas graves, car la perte est répartie uniformément sur tous les compartiments aqueux. Le traitement correct est de réhydrater. Si le traitement par voie intraveineuse est nécessaire, l'eau est donnée sous forme de solution de glucose à 5 % (de l'eau pure ne peut être administrée, car elle provoquerait une lyse osmotique des cellules sanguines).

Osmolalité plasmatique et troubles de la régulation du sodium

L'eau se déplace librement entre les compartiments et la distribution est déterminée par l'équilibre

osmotique entre ceux-ci. L'osmolalité plasmatique peut être calculée à partir des concentrations plasmatiques de sodium, d'urée et du glucose comme suit :

$$\text{Osmolalité plasmatique calculée (mmol)} = (2 \times Na^{+} \text{ plasmatique}) + [\text{urée}] + [\text{glucose}]$$

Le facteur 2 appliqué à la concentration de sodium tient compte des anions associés (chlorure et bicarbonate). Les autres solutés extracellulaires, par exemple le calcium, le potassium et le magnésium, ainsi que les anions associés, sont présents en très faibles concentrations et contribuent si peu à l'osmolalité qu'ils peuvent être ignorés lors du calcul de l'osmolalité. L'osmolalité plasmatique normale est de 285 à 300 mosmol/kg.

L'osmolalité *calculée* est la même que l'osmolalité mesurée par le laboratoire, sauf si des substances osmotiquement actives, non dosées, sont présentes. Par exemple, la concentration d'alcool ou d'éthylène glycol dans le plasma (substances responsables d'intoxication) peut être estimée en soustrayant la quantité calculée de l'osmolalité mesurée.

Régulation de la teneur en eau corporelle

Le contrôle de l'eau dépend principalement des variations de l'osmolalité plasmatique. Une augmentation de celle-ci, détectée par des osmorécepteurs dans l'hypothalamus, provoque la soif et la libération de l'hormone antidiurétique (ADH, vasopressine) par l'hypophyse postérieure, ce qui augmente la réabsorption de l'eau dans les tubes collecteurs des reins. En outre, des stimuli non osmotiques peuvent provoquer la libération de l'ADH, même si l'osmolalité sérique est normale ou basse. Il s'agit notamment de l'hypovolémie (quelle que soit l'osmolalité du plasma), du stress (chirurgie et traumatologie) et des nausées. En revanche, à une osmolalité plasmatique de moins de 275 mOsm/kg, la sécrétion d'ADH est complètement supprimée.

Comme indiqué précédemment, la teneur en sodium est régulée par les récepteurs de volume, la teneur en eau étant ajustée pour maintenir une osmolalité normale et une concentration plasmatique normale de sodium. Les perturbations de la concentration de sodium sont généralement causées par des troubles de l'équilibre aqueux, plutôt que par une augmentation ou une diminution de sodium corporel total.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie est la conséquence d'un excès d'eau par rapport au sodium ; les patients concernés peuvent avoir en plus une anomalie dans l'équilibre sodique lui-même.

L'hyponatrémie (natrémie < 135 mmol/l) peut être le résultat des éléments suivants :

- un excès aqueux relatif (hyponatrémie de dilution) ;
- une perte de sel en excès par rapport à l'eau, par exemple en cas de diarrhée ou de maladies rénales comme décrit ci-dessus ;
- rarement, une pseudohyponatrémie, dans laquelle une hyperlipidémie ou une hyperprotéinémie fausse le dosage et donne un résultat trop bas. Le sodium est confiné à la phase aqueuse, mais sa concentration est exprimée en termes du volume total de plasma (eau, plus lipides et protéines). Dans ce cas, l'osmolalité plasmatique est normale et donc le traitement de l'« hyponatrémie » inutile ;
- une hyponatrémie vraie doit être différenciée de celle causée artificiellement par une prise de sang effectuée à partir d'une veine du bras dans laquelle un fluide pauvre en sodium est perfusé.

Une fois que l'évaluation préliminaire a révélé que l'hyponatrémie reflète une hypo-osmolalité (des résultats faussés étant écartés), l'évaluation du volume extracellulaire permet au patient d'être classé comme hypovolémique, euvolémique ou hypervolémique (fig. 8.2).

Hyponatrémie résultant de la perte de sel (hyponatrémie hypovolémique)

Ces patients ont un déficit corporel total en sodium et en eau, celui du sodium dépassant celui de l'eau. Du fluide étant perdu, le patient devient

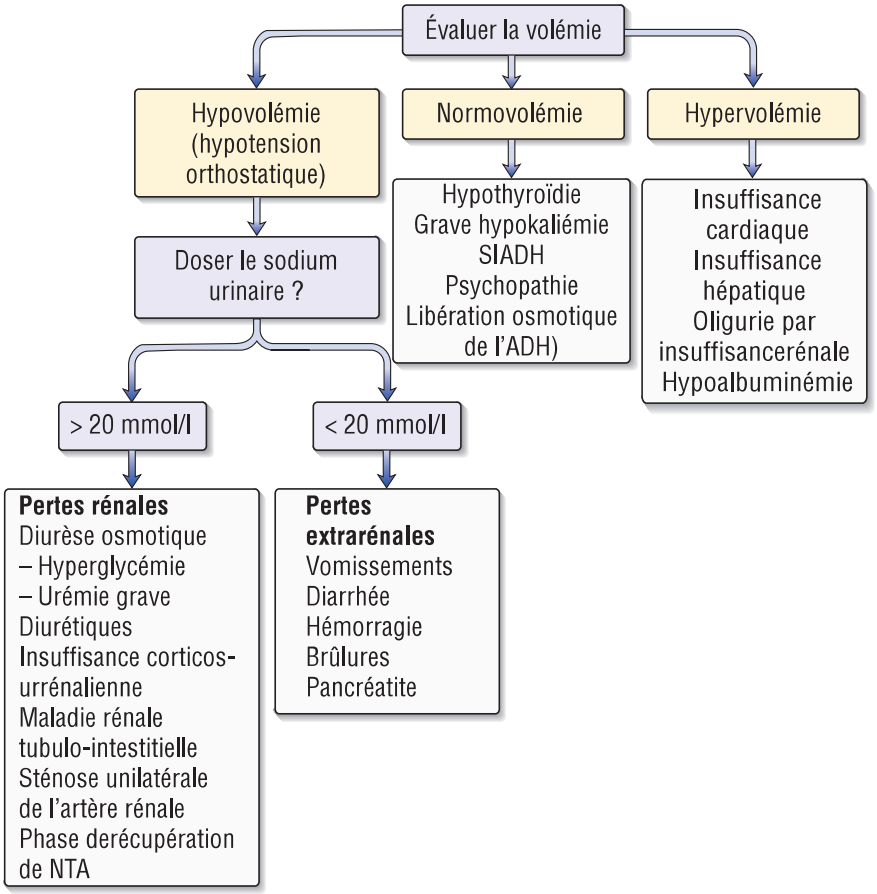


Figure 8.2. Diagnostic de l'hyponatrémie.
La libération osmotique de l'hormone antidiurétique (ADH) se réfère aux substances osmotiquement actives non dosées stimulant la libération osmotique de l'ADH. Il s'agit notamment du glucose, du mannitol, de l'abus chronique d'alcool et de la drépanocytose (fuite des ions intracellulaires). NTA : nécrose tubulaire aiguë ; PA : pression artérielle ; SIADH : syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH.

hypovolémique et les récepteurs de volume sont stimulés, ce qui cause la soif et la libération non osmotique de l'ADH. Le dosage du sodium urinaire permet de différencier les origines rénale et extrarénale de la perte de liquide (fig. 8.2). Par exemple, les vomissements et la diarrhée sont associés à une forte rétention sodique, les reins réagissant à la contraction du volume par la conservation du chlorure de sodium. Les diurétiques sont la cause la plus commune de l'hyponatrémie hypovolémique, avec une concentration urinaire de sodium élevée.

Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques cliniques sont généralement les conséquences de l'hypovolémie et de la déplétion du volume extracellulaire (voir plus haut). Les symptômes directement liés à l'hyponatrémie sont rares, car la perte simultanée du sodium et de l'eau limite les changements osmotiques dans le cerveau.

Soins

La restauration du volume extracellulaire avec des cristalloïdes ou des colloïdes interrompt la libération non osmotique de l'ADH et normalise le sodium sérique. Des solutions de réhydratation orale sont des traitements appropriés en cas de maladie diarrhéique, cause d'hypovolémie légère.

Hyponatrémie résultant de l'excès d'eau (hyponatrémie de dilution)

Un excès d'eau dans le corps par rapport au sodium peut être distingué d'une hyponatrémie causée par la perte de sodium sur la base de l'absence de signe clinique de déplétion du volume extracellulaire. C'est le mécanisme le plus commun de l'hyponatrémie chez les patients hospitalisés. La cause la plus fréquente est iatrogène : une perfusion trop généreuse de glucose à 5 % à des patients qui viennent d'être opérés ; dans cette

situation, la sécrétion accrue d'ADH en réponse au stress accentue encore l'hyponatrémie.

Étiologie

L'hyponatrémie est souvent observée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque grave, de cirrhose ou d'un syndrome néphrotique, dans lequel les reins sont incapables d'excréter l' « eau libre ». Cette situation est aggravée par l'utilisation de diurétiques. La surcharge de volume se manifeste en général par de l'œdème. En l'absence de signe de surcharge du volume extracellulaire (patients euvolémiques), les causes sont notamment le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) (voir chap. 14), la maladie d'Addison et l'hypothyroïdie.

Caractéristiques cliniques

Les symptômes surviennent rarement tant que la concentration sérique de sodium reste supérieure à 120 mmol/l ; ils sont plus visibles lorsque l'hyponatrémie s'est développée rapidement, par exemple en quelques heures. Les symptômes, maux de tête, confusion, convulsions et coma, sont la conséquence de l'entrée de l'eau dans les cellules du cerveau (œdème cérébral) à la suite de la chute de l'osmolalité extracellulaire. Si l'hyponatrémie s'est développée lentement, le cerveau peut s'adapter en diminuant l'osmolalité intracellulaire, et les symptômes ne se manifestent qu'à une concentration sérique de sodium < 110 mmol/l.

Examens

Habituellement, une hyponatrémie associée à une insuffisance cardiaque, une cirrhose ou un syndrome néphrotique est cliniquement évidente, et aucune investigation complémentaire n'est requise. En l'absence de signe de surcharge volémique, la cause la plus probable est le SIADH ou la prise d'un diurétique. Les taux sériques de magnésium et de potassium doivent être contrôlés, car de faibles concentrations potentialisent la libération d'ADH et causent une hyponatrémie semblable à celle causée par des diurétiques.

Soins

Si possible, la cause sous-jacente doit être corrigée. La plupart des cas (ceux sans symptômes graves) sont tout simplement soignés par restriction aqueuse (1 000 ml ou même 500 ml/jour) avec une adaptation du traitement diurétique. Le traitement du SIADH est décrit au chapitre 14. Les patients atteints d'une hyponatrémie aiguë, se développant en moins de 48 heures (souvent un patient hospitalisé sous perfusion de glucose), sont les plus à risque de développer un œdème cérébral et doivent être traités plus rapidement (voir encadré 8.1 – Urgence).Des antagonistes des récepteurs V_2 de la vasopressine, par exemple conivaptan et tolvaptan, qui produisent une diurèse d'eau libre, sont en essai clinique pour le traitement de l'hyponatrémie.

Myélinolyse centropontine

Une correction trop rapide de la concentration en sodium par n'importe quel moyen doit être évitée, car cela peut entraîner une maladie grave, un syndrome neurologique dû à des foyers de démyélinisation, appelée myélinolyse pontique ou syndrome de démyélinisation osmotique. Les manifestations sont une tétraparésie, un arrêt respiratoire, une paralysie pseudobulbaire, du

ENCADRÉ 8.1 – URGENCE

Prise en charge de l'hyponatrémie par excès d'eau

- Traiter la cause sous-jacente
- Limiter la consommation d'eau à 500–1 000 ml/jour et adapter le traitement diurétique
- Corriger le déficit en magnésium et potassium
- En cas d'hyponatrémie symptomatique grave et aiguë avec des signes neurologiques (convulsions ou coma) :
  - Infuser une solution saline hypertonique à 3 % (513 mmol/l), 1–2 ml/kg/h ; 1 ml/kg augmentera le sodium plasmatique de 1 mmol/l, si l'on suppose que l'eau corporelle totale représente 50 % du poids du patient
  - Essayer d'atteindre un taux sérique de sodium de 8–10 mmol/l dans les 4 premières heures et 15–20 mmol/l dans les premières 48 heures
  - Administrer du furosémide 40–80 mg IV afin d'augmenter l'excrétion d'eau libre
  - Le taux sérique de sodium ne doit pas être amené à plus de 125–130 mmol/l
  - Une solution saline hypertonique est contre-indiquée chez les patients qui sont en surcharge liquidienne ; donner 100 ml de mannitol à 20 %

mutisme et, rarement, des convulsions. Les zones de démyélinisation sont le plus souvent le pont, mais aussi, dans certains cas, les noyaux gris centraux, la capsule interne, le corps genouillé latéral et même le cortex cérébral. Le diagnostic repose sur les aspects caractéristiques à l'IRM cérébrale.

Hypernatrémie

Une hypernatrémie (sodium sérique > 145 mmol/l) est presque toujours le résultat d'une consommation d'eau réduite ou de pertes aqueuses en excès du sodium. Moins fréquemment, elle est due à l'administration excessive de sodium, par exemple comme liquide intraveineux (bicarbonate de sodium ou chlorure de sodium à 0,9 %), ou à l'administration de médicaments riches en sodium.

Étiologie

Un apport hydrique insuffisant s'observe le plus souvent chez les personnes âgées, les nouveau-nés ou des patients inconscients lorsque l'accès à l'eau est restreint, ou lorsque la confusion ou un coma élimine la réaction normale à la soif. La situation est aggravée par des pertes liquidiennes accrues, par exemple par la sudation ou par une diarrhée.

La perte d'eau en excès du sodium se produit en cas de diabète insipide pituitaire, de diabète insipide néphrogénique, de diurèse osmotique et de perte d'eau par les poumons ou la peau. Habituellement dans ces situations, le sodium sérique est maintenu car une augmentation de l'osmolalité plasmatique est un stimulant puissant de la soif; le sodium sérique augmente uniquement si la sensation de soif est anormale ou l'accès à l'eau est restreint.

Caractéristiques cliniques

Les symptômes sont non spécifiques et incluent des nausées, des vomissements, de la fièvre et de la confusion.

Examens

L'osmolalité et les taux de sodium doivent être mesurés simultanément dans l'urine et le plasma.

Si l'urine a une osmolalité inférieure à celle du plasma, cette situation manifestement anormale indique qu'il s'agit d'un diabète insipide (voir chap. 14). Si l'osmolalité urinaire est élevée, une diurèse osmotique ou une perte excessive d'eau extrarénale (par exemple coup de chaleur) est probable.

Soins

Le traitement doit d'abord viser la cause sous-jacente et la réhydratation, si possible, par voie orale, sinon par voie intraveineuse avec du glucose à 5 %. L'objectif est de corriger la concentration de sodium en 48 heures, car une correction trop rapide peut entraîner un œdème cérébral. En cas d'hypernatrémie grave (> 170 mmol/l), il faut utiliser du chlorure de sodium à 0,9 % (154 mmol/l) pour éviter une chute du sodium sérique trop rapide. En outre, s'il existe des signes cliniques d'hypovolémie, il faut penser à un déficit à la fois d'eau et de sodium; dans ce cas, du chlorure de sodium à 0,9 % par voie intraveineuse est indiqué.

Troubles de la régulation du potassium

L'apport alimentaire de potassium varie entre 80 et 150 mmol par jour, dont une grande partie est excrétée dans l'urine. Le potassium (3 500 mmol chez un homme adulte) est surtout intracellulaire (tableau 8.2). Les taux sériques sont contrôlés par :

- l'absorption de K^+ dans les cellules;
- l'excrétion rénale – contrôlée principalement par l'aldostérone;
- des pertes extrarénales, par exemple gastro-intestinales.

Hypokaliémie

C'est une concentration sérique de potassium de < 3,5 mmol/l.

Étiologie

Les causes les plus fréquentes d'hypokaliémie sont le traitement diurétique et l'hyperaldostéronisme (tableau 8.6). Attention! Le résultat du dosage peut être faussé si l'échantillon de sang est prélevé au bras dont une veine sert à une perfusion.

Tableau 8.6. Causes d'hypokaliémie

Augmentation de l'excrétion rénale (K^+ urinaire sur échantillon ponctuel > 20 mmol/l)	Diurétiques, par exemple thiazidiques, diurétiques de l'anse
	Diurèse aqueuse, par exemple glycosurie
	Hypomagnésémie
	Augmentation de la sécrétion d'aldostérone
	– Insuffisance hépatique
	– Insuffisance cardiaque
	– Syndrome néphrotique
	– Syndrome de Cushing
	– Syndrome de Conn
	Minéralocorticoïde exogène
	– Corticoïdes
	– Carbénoxolone
	– Réglisse
	Maladie rénale
	– Acidose tubulaire rénale : les types 1 et 2
	– Lésions tubulaires rénales
	– Syndromes rares avec perte de potassium rénale, par exemple syndrome de Liddle
Pertes gastro-intestinales (K^+ urinaire sur échantillon ponctuel < 20 mmol/l)	Vomissements prolongés*, diarrhée profuse, adénome villeux, fistules, iléostomie
Redistribution dans les cellules	Augmentation de l'activité de la Na^+/K^+-ATPase
	– Alcalose
	– β-agonistes
	– Insuline
	Paralysie périodique hypokaliémique (rare ; le mouvement épisodique du K^+ dans les cellules entraîne une faiblesse musculaire profonde)
Apport insuffisant	Carence alimentaire grave
	Apport inadéquat dans les liquides IV

* Hypokaliémie due principalement à la perte d'acide gastrique et à l'alcalose métabolique associée qui mène à une perte urinaire accrue de potassium et à un transfert intracellulaire de potassium.

Caractéristiques cliniques

L'hypokaliémie est généralement asymptomatique, mais si elle est profonde, elle peut provoquer une faiblesse musculaire. Il en résulte aussi un risque accru d'arythmie cardiaque, en particulier chez des patients cardiaques. L'hypokaliémie amplifie également la toxicité de la digoxine.

Soins

Si possible, la cause sous-jacente devrait être identifiée et traitée. Habituellement, l'arrêt des purgatifs, l'adaptation du traitement diurétique et la prescription de suppléments oraux de chlorure de potassium, de préférence en préparation liquide ou effervescente (25 à 40 mmol/jour en doses fractionnées avec surveillance du K^+ sérique tous les 1 à 2 jours) sont les seules mesures nécessaires. La concentration de magnésium sérique doit être normalisée ; en effet, une hypomagnésémie rend la correction de l'hypokaliémie difficile ou impossible. Les indications pour la perfusion intraveineuse de chlorure de potassium sont l'acidocétose diabétique hypokaliémiante et une hypokaliémie profonde associée à des arythmies cardiaques ou une faiblesse musculaire. La perfusion doit être lente ; si elle doit s'effectuer à une vitesse supérieure à 20 mmol/h, le patient doit être suivi par électrocardiographie (ECG) et un dosage toutes les heures du potassium sérique doit être réalisé. En raison de l'irritation locale, des concentrations de plus de 60 mmol/l ne peuvent pas être perfusées dans une veine périphérique. Le potassium devrait être mélangé avec du chlorure de sodium à 0,9 % ; il faut éviter les solutions de glucose, car elles peuvent aggraver l'hypokaliémie.

Hyperkaliémie

C'est une concentration sérique de potassium de > 5,0 mmol/l. L'hyperkaliémie vraie doit être différenciée de celle qui résulte soit d'une lyse des globules rouges lors d'une prise de sang ayant causé un hématome, soit d'une libération in vitro à partir de globules rouges fragilisés par une maladie sanguine, par exemple une leucémie.

Étiologie

Les causes les plus fréquentes sont l'insuffisance rénale et l'interférence de médicaments avec l'excrétion de potassium (tableau 8.7). Une élévation

Tableau 8.7. Causes d'hyperkaliémie

Diminution de l'excrétion
Lésion rénale aiguë/insuffisance rénale aiguë
Médicaments (diurétiques d'épargne potassique, inhibiteurs de l'ECA, AINS, ciclosporine, héparine)
Maladie d'Addison
Hypoaldostéronisme hyporéninémique (acidose tubulaire rénale de type 4)
Redistribution (intracellulaire vers le liquide extracellulaire)
Acidocétose diabétique
Acidose métabolique
Nécrose tissulaire ou lyse (rhabdomyolyse, syndrome de lyse tumorale, brûlures graves)
Médicaments (suxaméthonium, toxicité de la digoxine)
Paralysie périodique hyperkaliémique
Surcharge par apport exogène
Chlorure de potassium
Succédanés du sel
Transfusion de sang conservé

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine.

des taux sériques de potassium en l'absence de l'une des causes énumérées doit être confirmée avant le traitement, afin que tout artéfact puisse être exclu.

Caractéristiques cliniques

L'hyperkaliémie cause généralement peu de plaintes ou de signes cliniques, jusqu'à ce qu'elle atteigne un niveau tellement élevé qu'elle menace de provoquer un arrêt cardiaque. Les symptômes produits par une hyperkaliémie sont liés à l'affaiblissement de la transmission neuromusculaire, ce qui cause une faiblesse musculaire pouvant aller jusqu'à la paralysie. Elle peut être associée à une acidose métabolique provoquant la respiration de Kussmaul (inspiration et expiration soupirantes, profondes et lentes). Une hyperkaliémie peut produire des anomalies progressives de l'ECG (fig. 8.3).

Soins

En l'absence de toute cause sous-jacente (tableau 8.7), le potassium sérique doit être revérifié pour écarter une hyperkaliémie causée par un artéfact, à moins que l'ECG ne soit modifié (fig. 8.3), ce qui justifie un traitement d'urgence. Une hyperkaliémie légère à modérée peut être traitée par un régime pauvre en potassium, l'arrêt des médicaments favorisant l'hyperkaliémie et par la prescription d'un diurétique de l'anse (si approprié) pour augmenter l'excrétion urinaire de potassium. Une forte hyperkaliémie (>6,5 mmol/l) ou une hyperkaliémie (>6,0 mmol/l) avec modification de l'ECG (fig. 8.3) est une urgence médicale (encadré 8.2– Urgence).

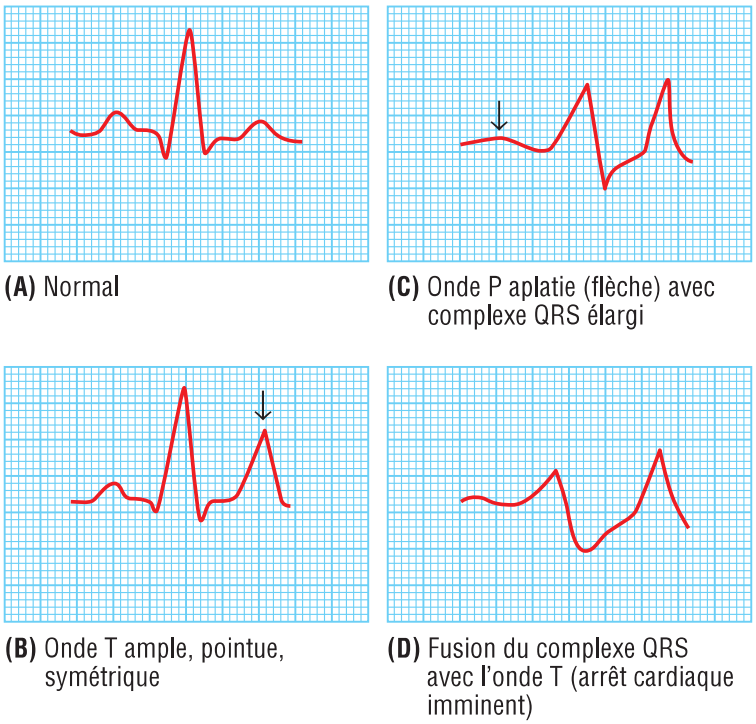


Figure 8.3. Modifications progressives de l'ECG en cas d'hyperkaliémie croissante.

ENCADRÉ 8.2 – URGENCE

Prise en charge de l'hyperkaliémie

▸ **Protéger le myocarde de l'hyperkaliémie** (si K^+ > 6,5 mmol/l ou si l'électrocardiogramme (ECG) est modifié) :
– 10 ml IV de gluconate de calcium à 10 % injectés en 2–3 minutes avec surveillance de l'ECG
– Répéter après 5 minutes si des modifications ECG persistent
– N.B. : ce traitement ne modifie pas le K^+ sérique

▸ **Faire rentrer le K^+ dans les cellules :**
– Insuline 10 unités + 50 ml de glucose à 50 % par voie IV pendant 15–30 minutes et/ou nébulisation de salbutamol (10 mg) et/ou correction de l'acidose marquée (pH < 6,9) avec 1,26 % de bicarbonate de sodium (500 ml IV en 60 minutes*)
– L'effet de l'insuline dure 1–2 heures; des doses répétées peuvent être nécessaires

▸ **Appauvrir le corps en K^+ (après un traitement d'urgence) :**
– Une résine de polystyrène sulfonate par voie orale (15 g trois fois par jour avec des laxatifs) ou par voie rectale (30 g) lie le potassium
– Traiter la cause
– Arrêter tout apport supplémentaire de potassium ou les médicaments qui favorisent l'hyperkaliémie, par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
– Hémodialyse ou dialyse péritonéale, si des mesures conservatrices échouent

▸ **Surveiller :**
– Glycémie (test par piqûre au bout du doigt) toutes les heures pendant 6 heures après la perfusion d'insuline et de glucose
– K^+ sérique toutes les 2–4 heures durant la phase aiguë et ensuite quotidiennement

* Ne peut être administré par la même ligne que les sels de calcium à cause du risque de précipitation.

Troubles de la régulation du magnésium

Les perturbations de l'équilibre de magnésium sont rares et habituellement associées à des troubles électrolytiques et liquidiens plus évidents. Comme le potassium, le magnésium est principalement un cation intracellulaire (tableau 8.2) et l'équilibre est maintenu surtout par les reins. L'apport de magnésium quotidien est en moyenne de 15 mmol, dont environ un tiers est absorbé dans l'intestin grêle; l'excrétion est rénale.

Hypomagnésémie

Étiologie

Une hypomagnésémie est le plus souvent liée à des pertes intestinales ou rénales. Des diarrhées profuses, une malabsorption, une résection intestinale étendue et des fistules intestinales peuvent être en cause. Une perte rénale excessive peut être due à des diurétiques, à l'abus d'alcool ainsi qu'à une diurèse osmotique comme la glycosurie diabétique.

Caractéristiques cliniques

L'hypomagnésémie augmente l'excrétion rénale de potassium, inhibe la sécrétion de parathormone, envers laquelle le patient devient résistant. Plusieurs des symptômes d'une hypomagnésémie sont donc liés à une hypokaliémie (voir plus haut) et une hypocalcémie (voir chap. 14).

Soins

Si possible, la cause sous-jacente doit être corrigée et des suppléments oraux doivent être prescrits : comprimés de chlorure de magnésium (5 à 20 mmol par jour) ou d'oxyde de magnésium (600 mg quatre fois par jour). Si la carence est profonde et symptomatique, il faut recourir à une perfusion intraveineuse (40 mmol de MgCl dans 100 ml de chlorure de sodium à 0,9 % ou du glucose à 5 % en 2 heures), plus une dose de charge (8 mmol en 10 à 15 minutes) en cas de convulsions ou d'arythmies ventriculaires. Il faut interpréter avec prudence les résultats des dosages sériques répétés après le traitement; les valeurs extracellulaires peuvent sembler se normaliser rapidement alors que la concentration intracellulaire nécessite plus de temps pour se reconstituer; elle peut nécessiter jusqu'à 160 mmol en 5 jours pour être corrigée.

Hypermagnésémie

L'hypermagnésémie est rare et est habituellement iatrogène, survenant chez des patients atteints d'insuffisance rénale et traités par des antiacides ou des laxatifs contenant du magnésium. Les symptômes sont des dépressions neurologique, cardiovasculaire et respiratoire, avec narcose et troubles de conduction cardiaque. Habituellement, la seule mesure à prendre est l'arrêt de la prise de

magnésium. Pour les cas graves, du gluconate de calcium intraveineux peut être nécessaire pour inverser les effets toxiques du magnésium ; comme pour l'hyperkaliémie, on peut aussi recourir à l'insuline et au glucose afin de diminuer le taux plasmatique de magnésium.

Troubles de l'équilibre acidobasique

Le pH (le logarithme négatif de $[H^+]$) est maintenu à 7,4 (intervalle normal de 7,35 à 7,45). Le métabolisme de la nourriture et des tissus endogènes produit, chaque jour, environ 70 à 100 mmol de H^+, qui est excrété par les reins. Le bicarbonate (HCO_3^-) est le tampon principal du plasma et du liquide extracellulaire. Il capte les ions H^+ libres et empêche l'augmentation de la concentration de ceux-ci (fig. 8.4). Le bicarbonate passe par le filtre glomérulaire, mais est ensuite réabsorbé dans les tubes contournés proximal et distal. Les poumons régulent aussi constamment l'équilibre acidobasique en excrétant le CO_2. Entre la production et l'excrétion des ions H^+, un système tampon très efficace maintient constante la concentration d'ions H^+ à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule. Les tampons sont constitués d'hémoglobine, de bicarbonate et de phosphate.

Des déséquilibres acidobasiques peuvent être causées par :

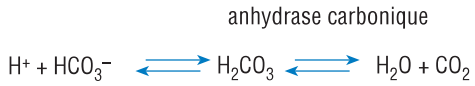


Figure 8.4. Réaction de l'anhydrase carbonique.

- des anomalies dans l'élimination pulmonaire du dioxyde de carbone (acidose et alcalose « respiratoires ») ;
- des anomalies dans la régulation du bicarbonate et d'autres tampons du sang (acidose et alcalose « métaboliques »).

En général, le corps compense dans une certaine mesure les changements de pH en régulant l'excrétion rénale de bicarbonate et en modifiant le rythme respiratoire. Par exemple, une acidose métabolique provoque une hyperventilation (via des chimiorécepteurs médullaires), qui conduit à une élimination accrue de CO_2 dans les poumons et à une compensation partielle de l'acidose. Inversement, l'acidose respiratoire s'accompagne d'une rétention de bicarbonate par les reins, ce qui pourrait être confondu avec une alcalose métabolique primaire.

La mesure du pH, de la P_aco_2 et du $[HCO_3^-]$ va révéler le type de la perturbation (tableau 8.8). Ces mesures sont effectuées sur un échantillon de sang artériel au moyen d'un analyseur de gaz sanguins automatisé. L'histoire clinique et l'examen orienteront habituellement vers un diagnostic correct. Si le cas est compliqué et quand la concentration artérielle en ions hydrogène et la P_aco_2 est connue, on peut recourir au nomogramme acidobasique de Flenley pour identifier la perturbation (fig. 8.5).

Acidose respiratoire

Cette affection est généralement associée à une insuffisance respiratoire, avec rétention de dioxyde de carbone (voir chap. 12). Le traitement est celui de la cause sous-jacente.

Tableau 8.8. Changements dans les gaz du sang artériel

	pH	P_aco_2	HCO_3^-
Acidose			
Métabolique	Normal ou bas	Normale ou basse	Diminué ++
Respiratoire	Normal ou bas	Élevée ++	Normal ou augmenté
Alcalose			
Métabolique	Normal ou élevé	Élevée	Augmenté ++
Respiratoire	Normal ou élevé	Basse ++	Diminué

Le pH peut être à la limite de la normale si l'acidose ou l'alcalose est compensée ; par exemple, la respiration (hyperventilation) peut compenser une acidose métabolique. L'anomalie sera diagnostiquée par la mesure des gaz du sang qui montrera des anomalies dans la P_aco_2 et la concentration de HCO_3^-.

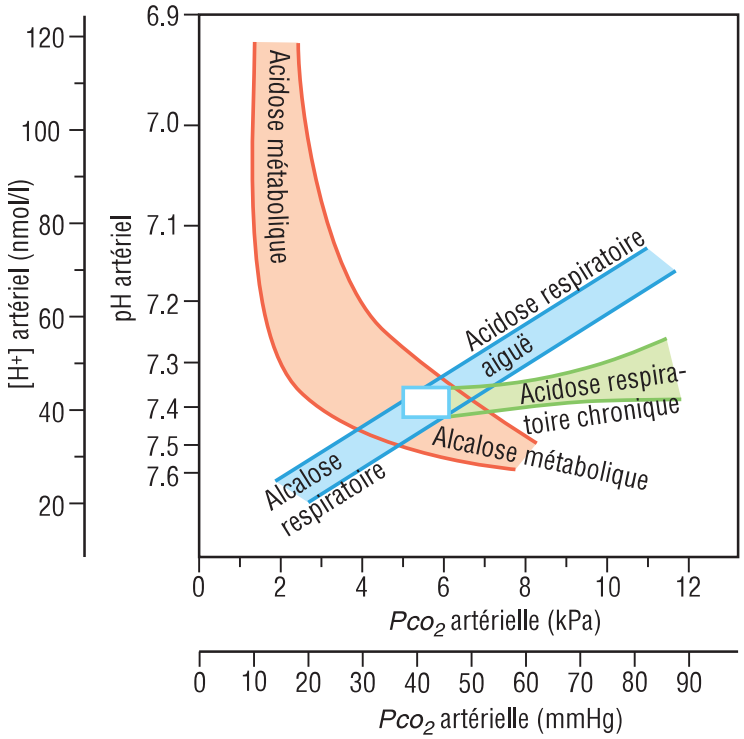


Figure 8.5. Nomogramme acidobasique de Flenley.

Alcalose respiratoire

Cette affection résulte de l'hyperventilation et ainsi de l'élimination accrue de dioxyde de carbone, qui entraîne une baisse de la P_aco_2 et de $[H^+]$.

Acidose métabolique

L'acidose métabolique est la conséquence de l'accumulation de tout autre acide que l'acide carbonique. La cause la plus commune est l'acidose lactique à la suite d'un choc ou d'un arrêt cardiaque.

Caractéristiques cliniques

Ces caractéristiques comprennent : l'hyperventilation, l'hypotension provoquée par la vasodilatation artériolaire et l'effet inotrope négatif de l'acidose, ainsi que des troubles cérébraux comme des convulsions et une confusion.

Diagnostic différentiel (trou anionique)

La première étape consiste à déterminer si l'acidose est la conséquence de la rétention d'HCl ou d'un autre acide. Ce résultat est obtenu par la mesure du trou anionique. Les principaux électrolytes dosés dans le plasma sont le sodium, le potassium, le chlorure et le bicarbonate. La somme des cations, sodium et potassium, dépasse normalement celle du chlorure et du bicarbonate par 6 à 12 mmol/l. Ce trou anionique est généralement constitué de protéines chargées négativement, de phosphate et d'acides organiques. Si le trou anionique est normal en présence d'acidose, on peut en conclure que l'HCl est conservé ou que du $NaHCO_3$ a été perdu. Le tableau 8.9 énumère les causes d'acidose avec trou anionique normal.

Si le trou anionique est augmenté (> 12 mmol/l), l'acidose est due à la présence d'acide exogène, par exemple un salicylate ou l'un des acides normalement présents en petites quantités et non dosés, comme le lactate. Le tableau 8.10 énumère les causes d'acidose avec trou anionique élevé.

Acidose lactique

L'augmentation de la production d'acide lactique survient lorsque la respiration cellulaire est anormale, en raison d'un manque d'oxygène (type A) ou d'une anomalie métabolique (type B). La forme la plus courante en pratique clinique est le type A, qui fait suite à un état de choc cardiogénique ou septicémique.

Acidocétose diabétique

Cette acidose avec trou anionique élevé est causée par l'accumulation d'acides acétoacétique et hydroxybutyrique.

Tableau 8.9. Causes d'acidose métabolique avec trou anionique normal

Augmentation de la perte gastro-intestinale de HCO_3^-
Diarrhée
Iléostomie
Urétérosigmoïdostomie
Perte rénale accrue de HCO_3^-
Ingestion d'acétazolamide
Acidose tubulaire rénale proximale (type 2)
Hyperparathyroïdie
Lésions tubulaires, par exemple médicaments, métaux lourds
Diminution de l'excrétion rénale de H^+
Acidose tubulaire rénale distale (type 1)
Acidose tubulaire rénale type 4
Production accrue d'HCl
Ingestion de chlorure d'ammonium
Catabolisme accru de la lysine et de l'arginine

Tableau 8.10. Causes d'acidose métabolique avec trou anionique élevé

Insuffisance rénale (sulfate, phosphate)
Acidocétose
Diabète
Dénutrition
Intoxication alcoolique
Acidose lactique
Type A
Choc
Hypoxie profonde
Ingestion de méthanol
Ingestion d'éthylène glycol
Exercice épuisant
Type B
Insuffisance hépatique aiguë
Empoisonnement : éthanol, paracétamol
Accumulation de metformine
Leucémie, lymphome
Intoxication médicamenteuse
Salicylates

Acidose tubulaire rénale

Cette acidose peut survenir en l'absence de maladie rénale chronique et le trou anionique est normal. Les reins sont incapables d'acidifier l'urine de manière adéquate. Ce type de maladie est rare et ses manifestations cliniques sont peu fréquentes. On distingue quatre types, parmi lesquels le type 4 (aussi connu sous le nom d'hypoaldostéronisme hyporéninémique) est le plus commun. Les caractéristiques typiques sont l'acidose et l'hyperkaliémie survenant dans le cadre d'une maladie rénale chronique légère, généralement causée par une maladie tubulo-interstitielle ou le diabète. Les taux plasmatiques d'aldostérone et de rénine sont faibles et ne répondent pas à la stimulation. Le traitement est à base de fludrocortisone, de diurétiques, de bicarbonate de sodium et de résines échangeuses d'ions pour la réduction du potassium sérique.

Acidose urémique

Une réduction de la capacité de sécréter l'H^+ et le NH_4^+, en plus des pertes de bicarbonate, contribue à l'acidose de la maladie rénale chronique. L'acidose se produit notamment en cas de lésions tubulaires, comme une néphropathie due à un reflux ou à une obstruction chronique. Elle est associée à une hypercalciurie ainsi qu'à une ostéodystrophie rénale, car les ions H^+ sont tamponnés par l'os, en échange de calcium. Le traitement est à base de calcium ou de bicarbonate de sodium, bien que l'acidose au stade terminal d'insuffisance rénale ne soit en général corrigée entièrement que par dialyse adéquate.

Alcalose métabolique

L'alcalose métabolique est beaucoup moins fréquente que l'acidose et est souvent associée à une déplétion potassique ou volumique. Les principales causes sont des vomissements persistants, un traitement diurétique ou un hyperaldostéronisme. Les vomissements provoquent l'alcalose par déplétion volumique et par la perte d'acide gastrique.

Caractéristiques cliniques

Une dysfonction cérébrale est un signe précoce d'alcalose. La respiration peut être déprimée.

Soins

Les soins comprennent la restauration liquidienne, si nécessaire, avec apport de sodium, de potassium et de chlorure. L'excédent de bicarbonate se corrigera de lui-même.

Médicaments

Diurétiques (tableau 8.4)

Les diurétiques réduisent la réabsorption du chlorure et du sodium à différents sites dans le néphron et augmentent ainsi la perte urinaire de sodium et d'eau.

Diurétiques thiazidiques

Mode d'action

Les diurétiques thiazidiques inhibent la réabsorption du sodium au début du tube contourné distal. Ils réduisent la résistance vasculaire périphérique (mécanisme inconnu).

Indications

À faible dose, pour réduire la pression artérielle ; à des doses supérieures, pour soulager l'œdème chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique légère avec une bonne fonction rénale.

Préparations et posologie

Bendrofluméthiazide

Comprimés : 2,5 mg, 5 mg.

- **Voie orale :**
  - Hypertension artérielle : 2,5 mg chaque matin – des doses plus élevées sont rarement nécessaires.
  - Œdème : au début, 5–10 mg chaque matin.

Métolazone

Comprimés : 5 mg.

- **Voie orale :** œdème résistant aux autres diurétiques : commencer à 5 mg chaque matin et augmenter progressivement si nécessaire jusqu'à 20 mg par jour en cas d'œdème résistant.

Effets secondaires

Hypotension orthostatique, anorexie, diarrhée, troubles métaboliques et électrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, hyperlipidémie, hyperuricémie et goutte). Peut aggraver un diabète. Diurèse profonde avec la métolazone, en particulier lorsqu'elle est combinée avec un diurétique de l'anse. Suppression de la moelle osseuse. Rarement, pancréatite aiguë et réactions hypersensibilité.

Précautions/contre-indications

Contre-indiqués dans l'hyperuricémie symptomatique, l'insuffisance grave rénale ou hépatique, l'hyponatrémie, l'hypercalcémie et l'hypokaliémie non traitée.

Diurétiques de l'anse

Mode d'action

Ces diurétiques stimulent l'excrétion de chlorure de sodium et de l'eau en bloquant les canaux sodium-potassium-chlorure dans le segment large de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Ils augmentent également la capacité veineuse et donc produisent rapidement une amélioration clinique avant la diurèse chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë.

Indications

Par voie intraveineuse chez les patients avec un œdème pulmonaire aigu dû à une insuffisance cardiaque gauche. Par voie orale, chez les patients insuffisants cardiaques chroniques et en cas d'œdème compliquant une maladie du foie, si les antagonistes de l'aldostérone seuls s'avèrent inefficaces. Si la fonction rénale est altérée, des doses élevées peuvent être nécessaires.

Préparations et posologie

Furosémide

Comprimés : 20 mg, 40 mg, 500 mg ; solution orale : 20, 40, 50 mg/5 ml ; injection : 10 mg/ml.

- **Voie orale :** contre l'œdème, au début 40 mg le matin, en passant si nécessaire à 120 mg par jour.
- **IV/IM :** au début, 20–50 mg ; perfusion par voie IV pour les doses supérieures à 50 mg ; maximum 1,5 g par jour.

Bumétanide

Comprimés : 1 mg, 5 mg ; injection : 500 µg/ml ; liquide 1 mg/5 ml.

(1 mg de bumétanide = 40 mg furosémide aux faibles doses.)

- **Voie orale :** au début 1 mg (0,5 mg chez les personnes âgées) par jour, augmenté en fonction de la réponse, jusqu'à une dose quotidienne maximale de 5 mg.
- **IV :** 1–2 mg répété après 20 minutes si nécessaire. Des doses plus élevées sont habituellement administrées en perfusion en 30–60 minutes.

Effets secondaires

Hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hyperuricémie et goutte, hyperglycémie, troubles gastro-intestinaux, acouphènes et surdité lors d'une administration IV rapide ou de fortes doses, myalgies (bumétanide à fortes doses). Rarement, suppression de la moelle osseuse, pancréatite aiguë, néphrite tubulo-interstitielle immunitaire et autres réactions d'hypersensibilité. Rétention urinaire en cas d'hypertrophie prostatique.

Précautions/contre-indications

Trouble électrolytique grave non traité ; coma dû à une insuffisance hépatique ; insuffisance rénale due à des médicaments néphrotoxiques ou anurie.

Diurétiques d'épargne potassique et antagonistes de l'aldostérone

Mode d'action

Ces diurétiques inhibent la réabsorption du sodium dans le tube collecteur cortical. L'amiloride et le triamtérène diminuent directement l'activité du canal sodique ; la spironolactone inhibe l'aldostérone. Ils ont une faible activité natriurétique.

Indications

La spironolactone est utilisée en cas d'ascite et d'œdème associés aux maladies chroniques du foie et, à de faibles doses (25 mg), pour améliorer la survie des patients souffrant d'insuffisance cardiaque grave. L'éplérénone est utilisée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde ainsi que dans le traitement de la surcharge liquidienne associée à une maladie chronique du foie chez les patients intolérants à la spironolactone responsable de gynécomastie. L'amiloride et le triamtérène, en combinaison avec un diurétique de l'anse, sont utilisés comme alternative aux suppléments de potassium et en cas d'œdème résistant.

Préparations et posologie

Amiloride

Comprimés : 5 mg; sirop à 5 mg/5 ml.

- **Voie orale :** 5–10 mg par jour. Maximum de 20 mg par jour s'il est utilisé seul.

Spironolactone

Comprimés : 25 mg, 50 mg, 100 mg; suspension : 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg/5 ml.

- **Voie orale :**
  - Insuffisance cardiaque : d'abord 25 mg par jour, augmenté à 50 mg si nécessaire.
  - Ascite dans la maladie chronique du foie : 100 mg, avec ou sans 40 mg de furosémide, en augmentant progressivement jusqu'à un maximum de 400 mg et 160 mg, respectivement.

Éplérénone

Comprimés : 25 mg.

Effets secondaires

Troubles gastro-intestinaux, hyperkaliémie, hyponatrémie, gynécomastie (spironolactone).

Précautions/contre-indications

À éviter en cas d'insuffisance rénale et de maladie d'Addison ; l'administration avec un inhibiteur de l'ECA peut provoquer une hyperkaliémie.

Il est préférable de prescrire séparément les thiazidiques et les diurétiques d'épargne potassique. Lorsque le patient respecte difficilement la posologie, il est justifié de recourir à des préparations combinant les médicaments (par exemple co-amilozide 2,5/25, qui contient 2,5 mg de chlorhydrate d'amiloride et 25 mg d'hydrochlorothiazide).

Troubles de la kaliémie

Suppléments potassiques

Indications – déplétion potassique

Potassium oral

- **Kay Cee-L®** : *sirop : chlorure de potassium à 7,5 % (1 mmol/ml de K^+ et 1 mmol/ml de Cl^-).*
- **Sando-K®** : *comprimés effervescents : bicarbonate et chlorure de potassium équivalent à 470 mg de potassium (12 mmol de K^+) et à 285 mg de chlorure (8 mmol de Cl^-).*

– Prévention de l'hypokaliémie : 25–50 mmol en doses fractionnées.
– Traitement d'une hypokaliémie : 40–100 mmol par jour, selon le potassium sérique et la gravité de la perte continue.

Potassium intraveineux

20 mmol/10 ml ; perfusions de 10 à 40 mmol/l.

Diverses solutions pour perfusion allant de 10 à 40 mmol/l sont disponibles en poches de 500 ml et de 1 l. Si la concentration dépasse 60 mmol/l, la solution doit être perfusée dans une grosse veine (par exemple fémorale) ou dans une veine centrale. En effet, des concentrations aussi élevées sont irritantes pour les petites veines. La vitesse maximale de l'administration IV est habituellement de 10–20 mmol/h, bien que l'on puisse atteindre 40 à 100 mmol/h chez des patients sélectionnés atteints de paralysie ou de troubles du rythme (avec surveillance ECG).

Effets secondaires

Avec les préparations orales, nausées et vomissements, ulcération de l'œsophage et de l'intestin grêle ; le cas échéant, les diurétiques d'épargne potassique sont préférables. D'autres complications sont les arythmies cardiaques et l'irritation veineuse due à la perfusion.

Précautions/contre-indications

La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale sévère et d'administration simultanée de médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique, par exemple les inhibiteurs de l'ECA et les diurétiques d'épargne potassique. En l'absence de tout retard du transit gastro-intestinal, les préparations liquides orales sont préférables aux comprimés.

Résines échangeuses d'ions pour l'élimination de potassium

Mode d'action

La résine capte le potassium dans l'intestin.

Indications

Hyperkaliémie.

Préparations et posologie

Résines de polystyrène sulfonate

- **Voie orale :** 15 g trois à quatre fois par jour dans l'eau ou sous forme de pâte.
- **Voie rectale** en lavement : 30 g dans une solution de méthycellulose retenue pendant 9 heures ; la résine est ensuite éliminée du côlon par irrigation.

Effets secondaires

Troubles digestifs (anorexie, nausées, constipation, diarrhée), hypercalcémie, hypomagnésémie, ulcération rectale et nécrose colique après administration rectale.

Précautions/contre-indications

Éviter dans l'hypercalcémie quelle qu'en soit la cause ; la prudence s'impose en cas d'insuffisance cardiaque, d'hypertension, de maladie rénale chronique et d'œdème (en raison de l'apport en sel).

Maladies des reins et du tractus urinaire

CHAPITRE 9

Les reins, dont la longueur va de 11 à 14 cm, sont situés derrière le péritoine de chaque côté de la colonne vertébrale de T12 à L3. Ils exercent les fonctions suivantes :

- élimination des déchets ;
- régulation du volume et de la composition des fluides corporels ;
- fonction endocrine : production d'érythropoïétine, de rénine et transformation de vitamine D en sa forme active ;
- fonction autocrine : production de l'endothéline, de prostaglandines, du peptide natriurétique rénal.

L'unité fonctionnelle du rein est le *néphron*, qui est composé du glomérule, du tubule proximal, de l'anse de Henlé, du tubule distal et du tube collecteur (fig. 9.1). Les artères rénales, des branches de l'aorte abdominale, se divisent de nombreuses fois pour former chacune des *artérioles afférentes* amenant le sang dans l'un des 2 millions de néphrons. Le calibre plus large de l'artériole afférente par rapport à l'efférente augmente la pression sanguine dans le glomérule, ce qui pousse l'eau et des solutés hors des capillaires glomérulaires dans la capsule de Bowman. Le débit du *filtrat glomérulaire*, dont sont exclus les éléments figurés du sang ainsi que les grandes molécules protéines plasmatiques, est d'environ 170 à 180 l par jour. Les tubes contournés proximaux réabsorbent une grande partie du filtrat afin de maintenir l'équilibre hydroélectrolytique, mais l'élimination du potassium, de l'eau et des ions hydrogène non volatiles est régulée dans les tubules distaux. Lorsque la perfusion rénale et la filtration glomérulaire viennent à diminuer, la réabsorption de l'eau et du sodium

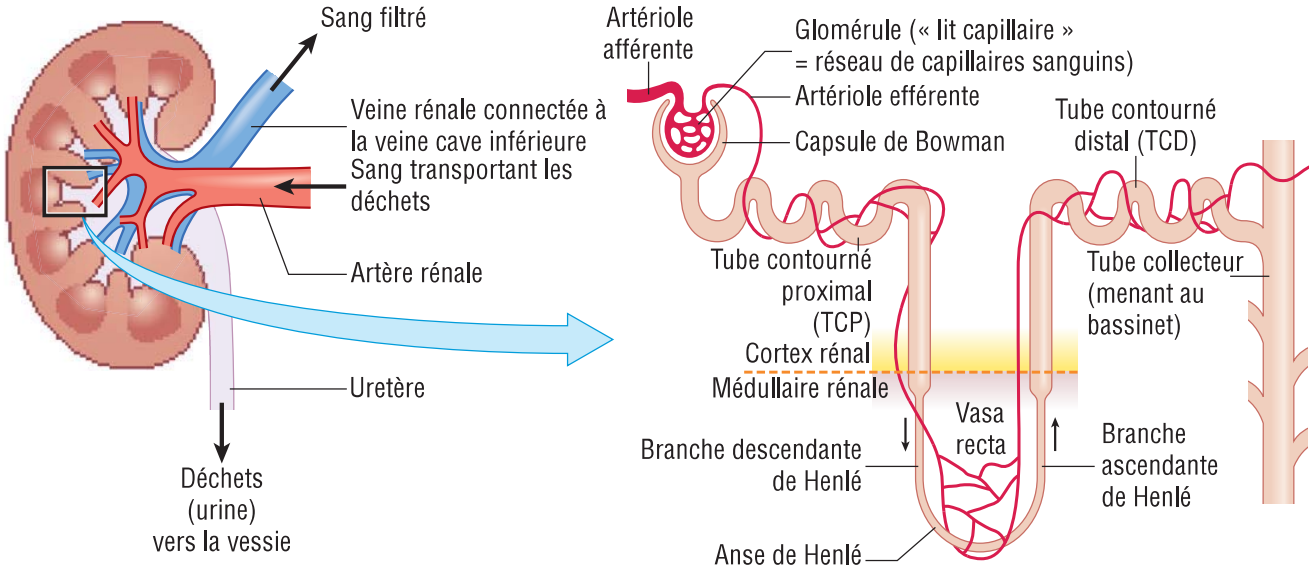


Figure 9.1. Le rein et un néphron.

L'essentiel pour la médecine générale
© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

par les tubules proximaux augmente en sorte qu'un minimum de liquide atteint le tubule distal. Ainsi, les patients hypotendus ou hypovolémiques ne peuvent pas excréter les ions potassium et hydrogène. C'est également le cas chez les patients atteints de lésions tubulaires distales, par exemple causées par un médicament. Normalement, seul 1 % environ du filtrat, fortement enrichi en urée et créatinine, passe dans le bassinet sous forme d'urine.

Manifestations des maladies rénales et urinaires

Les maladies les plus communes du rein et des voies urinaires sont l'hypertrophie prostatique bénigne chez les hommes et les infections des voies urinaires (IVU) chez les femmes. Les symptômes suggestifs de maladie des voies urinaires sont la dysurie, la fréquence des mictions, l'hématurie, la rétention urinaire et le changement du volume urinaire (polyurie ou oligurie). En outre, le patient peut se plaindre de douleur le long du tractus urinaire, des lombes à l'aine. Des symptômes non spécifiques, par exemple de la léthargie, de l'anorexie et du prurit, peuvent être les premiers symptômes d'une maladie rénale chronique (MRC). Une maladie rénale peut être asymptomatique et c'est une tension trop élevée, un taux sérique d'urée accru, une protéinurie ou une hématurie mise en évidence par les bandelettes urinaires qui peut alors attirer l'attention.

Dysurie

Une dysurie (douleur à la miction) peut avoir les causes suivantes :

- une inflammation touchant l'urètre (urétrite) ou la vessie (cystite). La dysurie est fréquente chez les femmes adultes et est généralement due à des infections bactériennes (voir plus loin) de l'urètre ou de la vessie. Des urétrites peuvent être causées par *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae* (voir chap. 2) ;
- une inflammation du vagin ou du gland pénien. Les agents en cause sont par exemple *Candida albicans* ou *Gardnerella vaginalis*.

Polyurie et nycturie

La polyurie est une production d'urine excessive, plus de 2,5 à 3 l en 24 heures. Elle doit être différenciée de plaintes plus communes comme la fréquence des mictions (pollakiurie) et la nycturie (mictions nocturnes), qui ne sont pas nécessairement associées à une augmentation du débit urinaire total. Les causes de polyurie sont notamment la polydipsie, définie comme une soif excessive conduisant à un apport hydrique accru (>3 l par jour), la diurèse osmotique (par exemple hyperglycémie avec glycosurie), le diabète insipide et une MRC. La nycturie est le plus souvent due au fait de boire avant le coucher ou, chez les hommes de plus de 50 ans, à l'hypertrophie prostatique (voir plus loin).

Oligurie

L'oligurie, une diminution anormale du débit urinaire, lorsqu'elle persiste au-delà de plusieurs heures, est un signe d'une lésion rénale aiguë (LRA) ou d'une obstruction des voies urinaires. Elle peut être « physiologique », comme chez les patients souffrant d'hypotension ou d'hypovolémie, et chez qui l'urine est concentrée au maximum pour que l'eau puisse être conservée. L'anurie (absence d'urine) suggère une obstruction des deux uretères ou un obstacle à la vidange vésicale. La prise en charge d'un patient oligurique comporte trois phases.

1. *Exclure l'obstruction*. Chez le patient avec obstruction (rétention aiguë d'urine), le besoin pressant d'uriner est généralement cause de grand inconfort. La vessie est palpable comme une masse sensible, avec un son mat à la percussion, débordant du bassin. Le diagnostic est confirmé par l'introduction d'un cathéter urétral qui libère un grand volume d'urine. Si le patient a déjà un cathéter, celui-ci doit être rincé avec une solution saline stérile pour éliminer toute obstruction. Une obstruction proximale de la vessie (par exemple une obstruction urétérale) est souvent indolore, et l'examen échographique est indiqué afin d'exclure une dilatation pyélocalicielle.
2. *Rechercher une éventuelle hypovolémie*. Une fois que l'obstruction est exclue cliniquement, il faut rechercher des signes d'hypovolémie par

mesure de la pression artérielle, du pouls, de la pression veineuse jugulaire (PVJ) et le dosage des électrolytes urinaires (voir plus loin). Si le patient est hypovolémique, on peut évaluer la production d'urine en perfusant 500 ml de solution saline à 0,9 % par voie intraveineuse pendant 30 minutes.

3. *Traiter la LRA établie* dès que l'obstruction et l'hypovolémie ont été exclues.

Hématurie

Voir ci-dessous les tests par bandelettes urinaires.

Douleur

Une douleur dans les lombes ou les flancs est ressentie en cas d'infection du rein (pyélonéphrite aiguë), d'obstruction des voies urinaires supérieures, d'occlusion de l'artère rénale par une thrombose in situ ou par un embole. Une douleur rénale chronique peut être causée par des kystes ou une tumeur du rein. Une forte douleur aiguë irradiant à partir du flanc jusque dans la fosse iliaque et les testicules ou la vulve est typique de colique urétérale due à un calcul.

Examens en cas de maladie rénale

Une fois qu'une maladie rénale est suspectée, le but des examens est l'identification de la cause et l'évaluation du dysfonctionnement rénal. Celle-ci est fondée sur la mesure du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe ; voir ci-dessous). Les antécédents et l'examen clinique combinés avec les tests des bandelettes urinaires et la microscopie sont les points de départ d'identification de la cause.

Tests sanguins

Les concentrations sériques de l'urée ou de la créatinine représentent l'équilibre dynamique entre la production et l'élimination, mais il faut une réduction de 50 à 60 % du DFG pour que les taux dépassent les limites normales. La concentration sérique d'urée s'élève sous l'effet d'un régime riche en protéines, d'un catabolisme tissulaire accru (chirurgie, traumatisme, infection) ainsi qu'en cas de saignement gastro-intestinal, alors que le taux de la créatinine dépend beaucoup moins de l'alimentation, mais il est davantage lié à l'âge, au sexe et à la masse musculaire. Une fois qu'il est élevé, le taux sérique de la créatinine est un meilleur guide pour l'évaluation du DFG que le taux d'urée, mais un niveau normal n'est pas synonyme d'un DFG normal.

Débit de filtration glomérulaire

La mesure du DFG est le meilleur indicateur de la fonction rénale. La clairance de la créatinine est une mesure assez précise du DFG. Elle est fondée sur la teneur en créatinine, l'urine recueillie durant 24 heures et un dosage de la créatinine plasmatique. En pratique clinique, le DFGe est calculé au moyen de formules fondées sur la créatinine sérique et des données démographiques, par exemple l'équation de Cockroft-Gault.

Calcul de la clairance de la créatinine au moyen de l'équation de Cockroft-Gault

- Hommes

$$\text{Clairance} = 1{,}23 \times (140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg} / \text{créatinine sérique (mmol/l)}$$

- Femmes

Utiliser la même équation, mais multiplier par 1,04 au lieu de 1,23.

La MDRD (*modification of diet in renal disease*) est plus fiable que l'équation de Cockroft-Gault dans des groupes de personnes ethniquement différentes. Aucune n'est validée pour les cas de LRA et de grossesse. Une maladie rénale chronique (MRC) est probable si une DFGe < 60 ml/min/1,73 m^2 de surface corporelle dure depuis plus de 3 mois.

Bandelettes urinaires

Ces bandelettes détectent du sang, des protéines, du glucose, des cétones, de la bilirubine et de l'urobilinogène dans l'urine et permettent une évaluation approximative de la quantité. Elles peuvent également servir à la mesure du pH urinaire, ce qui est utile à la prise en charge d'une acidose tubulaire rénale (voir chap. 8). Chaque test est fondé sur un changement de couleur d'une

bandelette de cellulose imprégnée du réactif approprié. La bandelette est plongée brièvement dans un échantillon frais d'urine recueilli dans un récipient propre, et les changements de couleur sont comparés aux nuanciers fournis par le fabricant. Une hématurie ou une protéinurie suggère une maladie des voies rénales. Des bandelettes sont également disponibles pour tester les nitrites urinaires et l'élastase leucocytaire pour l'identification des infections urinaires.

Protéinurie

C'est un excès de protéines dans l'urine. Dans des conditions normales, les protéines de faible poids moléculaire et l'albumine qui passent le filtre glomérulaire sont presque complètement réabsorbées dans le tubule rénal proximal. Il en résulte une excrétion de protéines urinaires de moins de 150 mg/jour, dont seulement une petite proportion est de l'albumine (< 30 mg par jour). Des bandelettes urinaires spécifiques de l'albumine permettent de la détecter lorsque les taux dépassent 200 mg/l (300 mg par jour si le volume d'urine est normal). Ces bandelettes ne détectent pas les protéines anormales, telles que les immunoglobulines et les protéines de Bence-Jones (chaînes légères des immunoglobulines), excrétées en cas de myélome multiple. Le tableau 9.1 énumère les causes de protéinurie. Une protéinurie persistante détectée par bandelette urinaire nécessite une enquête complète, qui doit comporter une quantification et une évaluation de la fonction excrétoire par la mesure du DFGe. La quantification de la protéinurie consiste en un dosage des protéines et/ou de la concentration d'albumine dans un échantillon urinaire, idéalement recueilli le matin. On calcule alors le rapport protéine urinaire sur créatinine urinaire (RPC) ou celui de l'albumine urinaire sur la créatinine urinaire (RAC), qui est plus sensible. L'excrétion protéique normale est inférieure à 150 mg par jour (RPC < 15 mg/mmol) et une protéinurie de type néphrotique dépasse 3,5 g par jour (RPC > 350 mg/mmol).

La *microalbuminurie* est une excrétion urinaire d'albumine supérieure à la norme, mais qui est indétectable par les bandelettes classiques (30 à 300 mg/jour). C'est un indicateur précoce de la maladie rénale largement utilisé comme facteur prédictif de l'évolution de la néphropathie chez les diabétiques. Un RAC de > 2,5 mg/mmol chez les hommes et de > 3,5 mg/mmol chez les femmes correspond à une microalbuminurie. Une excrétion d'albumine supérieure à 300 mg/jour est une protéinurie avérée.

Hématurie

Du sang dans l'urine peut être visible à l'œil nu (hématurie macroscopique) ou non visible (hématurie microscopique) ; il peut être détecté par une bandelette urinaire (résultat positif 1 + ou plus).

Tableau 9.1. Causes de protéinurie

Type	Mécanisme	Exemples
Glomérulaire	Perméabilité accrue	Glomérulopathies
Tubulaire*	Réabsorption diminuée	Syndrome de Fanconi
		Troubles tubulo-interstitiels
Débordement	Protéines plasmatiques produites en excès	Myélome multiple
		Gammapathie monoclonale
Physiologique†	Augmentation de l'hémodynamique rénale	Maladie aiguë
		Fièvre
		Exercices intenses
		Posture debout

* Habituellement < 1 g par jour et peut être associée à d'autres anomalies de la fonction tubulaire proximale (par exemple glycosurie, phosphaturie, aminoacidurie).
† Protéinurie légère et non associée à une maladie rénale sous-jacente. Le diagnostic est fondé sur l'absence de protéinurie lors des analyses urinaires ultérieures au moment de la normalisation, par exemple résolution de la fièvre.

Le saignement peut provenir de plusieurs sites du tractus rénal ou urinaire (fig. 9.2).

- Si le sang n'apparaît qu'au début de la miction, la cause est généralement une maladie de l'urètre.
- Du sang visible à la fin de la miction suggère un saignement de la prostate ou de la base de la vessie.
- Si le sang colore l'urine de manière homogène, il est probable que le saignement trouve son origine dans la vessie ou en amont.

L'arbre décisionnel de la figure 9.3 guide la démarche diagnostique en cas d'hématurie. Les patients doivent être évalués qu'ils soient ou non sous traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire. La répétition des tests permet d'exclure les causes transitoires telles qu'une infection du tractus urinaire et une contamination pendant les menstruations. Il faut penser à un cancer des voies urinaires chez les patients ayant une hématurie visible, se plaignant de douleurs et âgés de plus de 40 ans ; aussi, une consultation urologique est généralement indiquée en vue du choix approprié de la technique d'examen : échographie, tomodensitométrie (TDM) ou cystoscopie. Tous les autres patients sont plus susceptibles d'être atteints d'une maladie glomérulaire, souvent une néphropathie à IgA, et la consultation néphrologique est indiquée si le test initial ou ultérieur de la fonction rénale s'avère anormal.

Glycosurie

Le diabète doit être exclu chez tous les patients ayant un test de bandelette urinaire positif pour le glucose.

Microscopie des urines

Cet examen est effectué sur urine fraîche, recueillie au milieu du jet et après désinfection du méat urinaire, chez tous les patients suspects de maladie rénale.

Globules blancs

Si l'échantillon d'urine fraîche, recueillie à mi-jet et non centrifugée contient ≥ 10 globules blancs par millimètre cube, une réaction inflammatoire dans le système urinaire, le plus souvent d'origine infectieuse, est probable. Une pyurie stérile

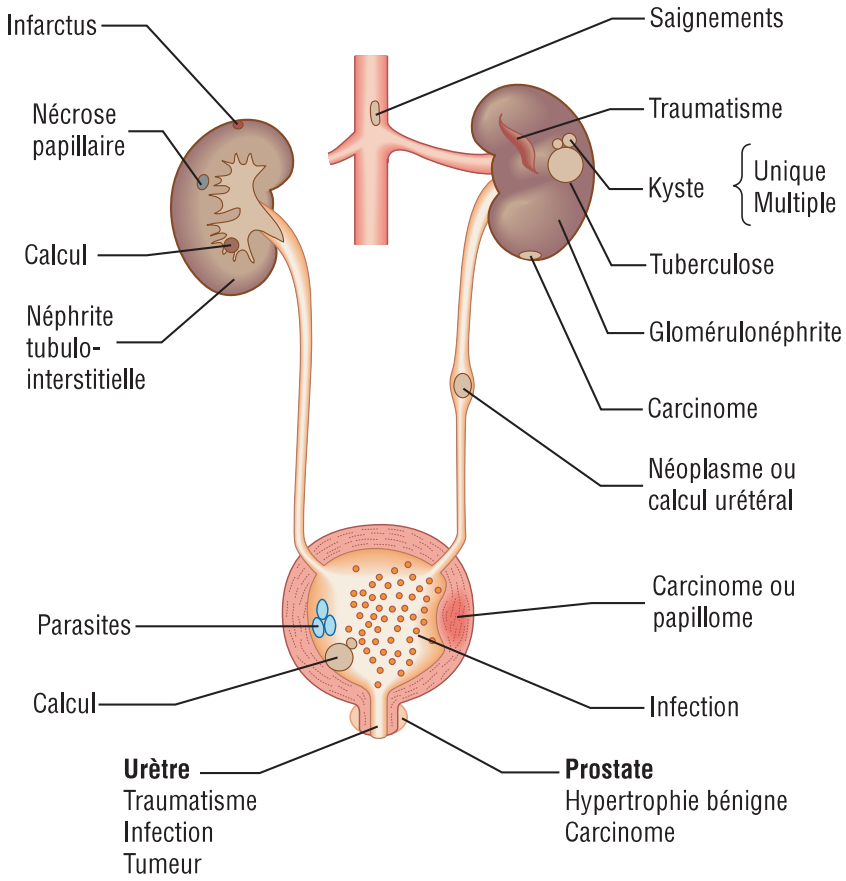


Figure 9.2. Sites et causes de saignements dans le tractus urinaire.

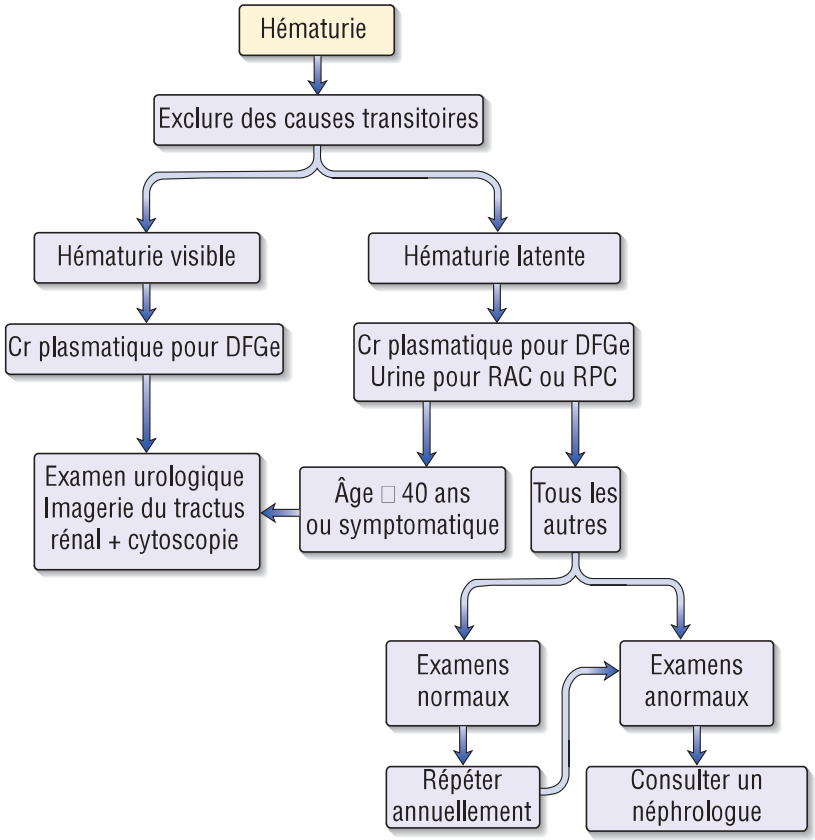


Figure 9.3. Arbre de décision pour les examens en cas d'hématurie.
Cr : créatinine ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; RAC (RPC) : rapport albumine (protéine)/créatinine.

(c'est-à-dire du pus sans infection bactérienne) survient en cas d'IVU partiellement traitée, de tuberculose des voies urinaires, de lithiase, de tumeur vésicale, d'une nécrose papillaire et d'une néphrite tubulo-interstitielle.

Globules rouges

La présence d'une ou de plusieurs hématies par millimètre cube est anormale et doit être investiguée (voir « Hématurie »).

Cylindres

La précipitation de mucoprotéine dans les tubules rénaux produit des cylindres hyalins qui n'ont rien d'anormal. Les cylindres érythrocytaires, c'est-à-dire imprégnés de globules rouges, sont pathognomoniques d'une glomérulonéphrite. Les cylindres leucocytaires s'observent en cas de pyélonéphrite aiguë. Les cylindres granuleux résultent de la désintégration de débris cellulaires et suggèrent une maladie glomérulaire ou tubulaire.

Bactéries

La présence de 10^5 ou 10^3 micro-organismes par ml d'urine dans un échantillon recueilli à mi-jet chez un(e) patient(e) symptomatique est un signe d'infection urinaire. Chez une femme, le diagnostic sera également posé lorsque l'urine contient 10^2 de coliformes par ml en présence de pyurie (> 10 leucocytes/mm^3). Toute croissance de pathogènes dans l'urine recueillie par aspiration sus-pubienne témoigne d'une infection urinaire.

Techniques d'imagerie

- La *radiographie* est utile pour identifier une calcification rénale ou des calculs opaques dans un rein, un bassinet, un uretère ou la vessie.
- L'*échographie* des reins est la méthode de choix pour évaluer la taille rénale, l'évaluation d'une dilatation pyélocalicielle comme signe d'une obstruction rénale chronique, la caractérisation de masses rénales, le diagnostic d'une maladie polykystique, et la détection de liquide intra-

rénal et/ou périnéphrétique (par exemple du pus ou du sang). Elle offre l'avantage sur les techniques radiographiques d'éviter les rayonnements ionisants et l'utilisation d'un produit de contraste intravasculaire. L'échographie Doppler est utilisée pour l'examen de la perfusion des artères rénales et la détection d'une thrombose veineuse rénale. Un épaississement de la paroi vésicale peut être détecté dans une vessie distendue et la vidange vésicale peut être contrôlée après miction.

- La *TDM* est l'examen de première ligne en cas de suspicion de coliques urétérales. Elle convient aussi pour identifier les masses rénales non reconnues par l'échographie, pour la stadification d'une tumeur rénale, vésicale ou prostatique et pour la détection des calculs radiotransparents ; les calculs de faible densité invisibles en radiographie ordinaire (par exemple des calculs d'acide urique) sont détectés par la TDM. Celle-ci est également utilisée dans la recherche de tumeur ou de fibrose rétropéritonéale, et l'angiographie par TDM permet la visualisation des artères et des veines rénales.
- L'*imagerie par résonance magnétique (IRM)* sert à l'identification des masses rénales comme alternative à la TDM, à la stadification d'une tumeur rénale, vésicale ou prostatique et aussi à la visualisation des artères rénales au moyen d'une angiographie par IRM avec le gadolinium comme agent de contraste. Dans des mains expérimentées, sa sensibilité et sa spécificité approchent celles de l'angiographie rénale.
- L'*urographie excrétoire*, ou pyélographie intraveineuse, a été largement remplacée par l'échographie et la TDM.
- L'*artériographie rénale (angiographie)* est indiquée pour le diagnostic d'une atteinte des artères rénales, mais l'IRM et l'angiographie par TDM spiralée sont de plus en plus utilisées. Il faut canuler l'artère fémorale et injecter un produit de contraste. Les complications comprennent des embolies de cholestérol et des lésions rénales induites par le produit de contraste.
- La *pyélographie antérograde* consiste en une ponction percutanée et l'injection de produit de contraste dans le système pyélocaliciel pour le repérage d'une obstruction urétérale. On y recourt lorsque l'échographie a montré un système pyélocaliciel dilaté avec obstruction probable. On peut ensuite placer un cathéter par voie percutanée afin de vidanger le système obstrué (néphrostomie percutanée), ou une endoprothèse urétérale pour lever l'obstacle.
- La *pyélographie rétrograde* consiste en l'injection d'un produit de contraste dans les uretères au moyen d'un cathéter introduit au cours d'une cystoscopie (endoscopie de la vessie). Elle est utilisée pour l'évaluation des lésions de l'uretère et repérer le niveau inférieur de l'obstruction urétérale révélée par d'autres techniques d'imagerie. Cet examen expose à un faible risque d'infection.
- La *scintigraphie rénale* consiste en l'injection intraveineuse d'un produit radiopharmaceutique (par exemple l'acide diéthylène triamine pentaacétique [DPTA] marqué au technétium-99 m). Celui-ci est extrait de la circulation sanguine par les reins et détecté ensuite par une gamma caméra informatisée. Ce procédé permet la détection des anomalies anatomiques ou fonctionnelles des reins ou des voies urinaires. La *scintigraphie rénale dynamique* sert à l'évaluation du débit sanguin rénal en cas de suspicion de sténose de l'artère rénale et de la fonction rénale en cas d'obstruction, ainsi qu'à la détection du reflux vésico-urétéral. Par la *scintigraphie rénale statique*, on peut évaluer la taille des reins, contrôler leur localisation, observer une différence de fonction entre chaque rein et repérer des défectuosités parenchymateuses (cicatrices, zones ischémiques, tumeurs).

Biopsie rénale transcutanée

La biopsie rénale est réalisée sous contrôle échographique. La microscopie est utile à la mise en évidence des syndromes néphrétiques et néphrotiques, d'une LRA et d'une MRC, d'une hématurie, après des analyses urologiques négatives et en cas de dysfonction d'un greffon rénal. Les complications sont notamment une hématurie, une douleur dans le flanc et à la formation d'un hématome périrénal.

Maladies glomérulaires

Structure glomérulaire normale

Chaque rein contient environ un million de glomérules, qui sont constitués d'un plexus capillaire invaginant l'extrémité aveugle du tubule rénal proximal (fig. 9.4). L'endothélium des capillaires glomérulaires est fenestré et repose sur la membrane basale glomérulaire (MBG). Derrière la MBG, les cellules épithéliales viscérales (podocytes) n'entrent en contact avec celle-ci que par des projections digitales, appelées pédicelles, séparées les unes des autres par les « fentes de filtration ». Cette structure unique de la membrane glomérulaire explique sa très grande perméabilité, permettant la formation de 125 à 200 ml de filtrat par minute (débit de filtration glomérulaire [DFG]). La composition du filtrat glomérulaire est similaire à celle du plasma, mais ne contient que de petites quantités de protéines (toutes de faible poids moléculaire), dont la plupart sont réabsorbées dans le tubule proximal. Normalement, la réabsorption et la sécrétion tubulaires modifient substantiellement la composition hydroélectrolytique du filtrat glomérulaire avant qu'il n'atteigne le bassinet sous forme d'urine.

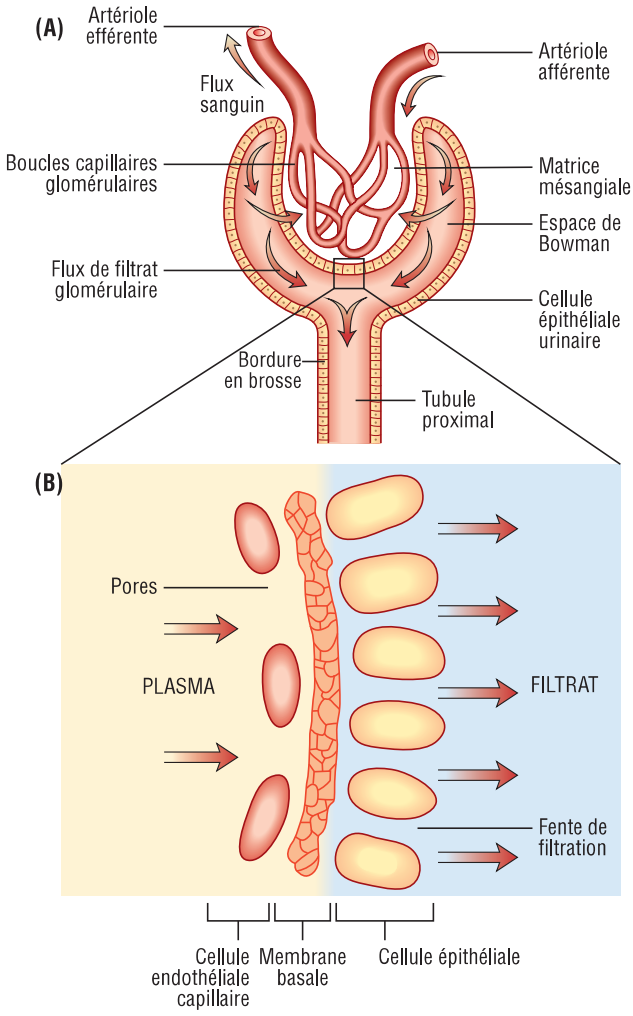


Figure 9.4. (A) Représentation schématique du glomérule normal. (B) Composantes de la membrane glomérulaire.
(Adapté de Read et al. 1993 Essential Medicine. *Churchill Livingstone, Édimbourg ; Guyton 1987.* Human Physiology and Mechanisms of Disease, *4th ed. WB Saunders, Londres.)*

Pathogénie et nomenclature des maladies glomérulaires

Les maladies glomérulaires sont appelées *glomérulonéphrites* en cas d'inflammation des glomérules et *glomérulopathies* en l'absence de tout signe d'inflammation, mais ces termes se chevauchent souvent. Les reins sont touchés de façon symétrique et la lésion rénale peut être primitive ou compliquer une maladie systémique, par exemple le lupus érythémateux disséminé.

L'examen en microscopie optique, électronique et immunofluorescence du tissu rénal obtenu par biopsie transcutanée permet l'évaluation de l'étendue et l'identification du type d'affection et de lésion immunitaire. La maladie est alors décrite aux moyen des termes suivants :

- *focale* : seuls certains glomérules sont affectés ;
- *diffuse* (globale) : la maladie touche la plupart des glomérules ;
- *segmentaire* : seule une partie du glomérule est touchée ; la plupart des lésions focales sont également segmentaires, par exemple la glomérulosclérose segmentaire et focale ;
- *proliférative* : le nombre de cellules est augmenté à la suite d'une hyperplasie d'un ou de plusieurs types de cellules glomérulaires résidentes avec ou sans inflammation ;
- *altérations membranaires* : épaississement de la paroi capillaire due à des dépôts de complexes immuns ou à des modifications de la membrane basale ;
- *formation de croissants* : prolifération des cellules épithéliales avec infiltrat de cellules mononucléaires dans l'espace de Bowman.

Classification et tableaux cliniques des glomérulopathies

La présence d'une certaine forme de maladie glomérulaire, par opposition à la maladie tubulo-interstitielle ou vasculaire, est généralement suggérée par les antécédents et un ou plusieurs résultats des analyses urinaires : hématurie (en particulier si les globules rouges sont déformés (dysmorphiques), cylindres érythrocytaires et protéinurie, qui peut atteindre le taux néphrotique (> 3,5 g/jour). Les glomérulopathies sont classées et décrites sous forme de quatre syndromes glomérulaires majeurs :

- *syndrome néphrotique* : protéinurie massive (>3,5 g/jour), hypoalbuminémie, œdème, lipidurie et hyperlipidémie ;
- *glomérulonéphrite aiguë (syndrome néphrétique aigu)* : apparition soudaine d'une hématurie avec des cylindres ou des hématies dysmorphiques, une protéinurie non néphrotique, un œdème, de l'hypertension et une insuffisance rénale transitoire ;
- *glomérulonéphrite rapidement progressive* : caractéristiques de la néphrite aiguë, nécrose focale avec ou sans croissants et insuffisance rénale rapidement progressive (quelques semaines) ;
- *hématurie ou protéinurie asymptomatique* (ou les deux) : ce sont généralement des découvertes fortuites à l'occasion de tests par bandelettes urinaires, qui peuvent constituer des signes précoces de maladie rénale. Les causes et les investigations nécessaires sont décrites dans les sections consacrées à l'hématurie et à la protéinurie (voir plus haut).

Syndrome néphrotique

La filtration de macromolécules à travers la paroi capillaire glomérulaire est massive à la suite d'anomalies structurelles et fonctionnelles des podocytes glomérulaires.

- Une *hypoalbuminémie* (albumine sérique < 30 g/l) se développe comme conséquence de l'importante protéinurie (>3,5 g/24 h chez l'adulte) et d'une augmentation du catabolisme rénal des protéines filtrées.
- L'*œdème* est principalement dû à la rétention de sodium dans les tubes collecteurs associée à une augmentation de la perméabilité capillaire. Une réduction du volume circulant effectif conduit également à un œdème par des mécanismes semblables à ceux de l'insuffisance cardiaque et de la cirrhose (voir chap.4).
- L'*hypercholestérolémie* et l'*hypertriglycéridémie* sont fréquentes dans le syndrome néphrotique en raison d'une synthèse accrue et d'un catabolisme diminué.

Étiologie

Syndrome néphrotique avec sédiments urinaires non spécifiques

La néphropathie membraneuse et la glomérulosclérose segmentaire et focale sont les causes les plus fréquentes chez les adultes, alors que la néphropathie à lésions glomérulaires minimes s'observe surtout chez les enfants (tableau 9.2). La néphropathie membraneuse est généralement idiopathique, mais peut être liée à certains

Tableau 9.2. Glomérulopathies associées au syndrome néphrotique

Syndrome néphrotique avec sédiment urinaire non spécifique
Maladie glomérulaire primitive
– Maladie à lésions glomérulaires minimes
– Néphropathie membraneuse
– Glomérulosclérose segmentaire et focale
– Syndrome néphrotique congénital
Maladie glomérulaire secondaire
– Amylose
– Néphropathie diabétique
Syndrome néphrotique avec sédiment urinaire « actif » (forme mixte néphrotique/néphrétique)
Maladie glomérulaire primitive
– Glomérulonéphrite mésangiocapillaire
– Glomérulonéphrite proliférative mésangiale
Maladie glomérulaire secondaire
– Lupus érythémateux disséminé
– Cryoglobulinémie
– Syndrome de Henoch-Schönlein
– Glomérulopathie fibrillaire idiopathique
– Glomérulopathie immunotactoïde
– Glomérulopathie à dépôts de fibronectine

médicaments, comme la pénicillamine, l'or et les AINS; elle peut aussi compliquer des maladies auto-immunes (par exemple le lupus érythémateux disséminé [LED] ou une thyroïdite), des cancers du poumon, du côlon, de l'estomac, du sein ou un lymphome, des infections (par exemple les hépatites B et C, la schistosomiase et le paludisme à *Plasmodium malariae*); d'autres causes sont la sarcoïdose et la drépanocytose. On trouve des dépôts d'IgG et le facteur C3 du complément à la face externe de la membrane basale glomérulaire. Après l'expansion de la membrane basale qui entoure les dépôts, ceux-ci finissent par être résorbés. L'étiologie de la glomérulosclérose segmentaire et focale est inconnue; elle est une cause fréquente de syndrome néphrotique, en particulier chez l'adulte noir. Un type histologique similaire peut se développer en cas d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Une néphropathie à lésions glomérulaires minimes survient plus fréquemment chez les garçons de moins de 5 ans. Elle représente 90 % des cas de syndrome néphrotique infantile et 20 à 25 % chez l'adulte. La pathogénie est inconnue; les complexes immuns sont absents à l'immunofluorescence, mais on pense que l'augmentation de la perméabilité glomérulaire est liée à un processus immunitaire. Les glomérules apparaissent normaux en microscopie optique. Le microscope électronique montre une fusion des pédicelles des cellules épithéliales (podocytes), une anomalie non spécifique.

Le syndrome néphrotique associé à l'amylose rénale et au diabète n'est pas d'origine immunitaire. D'autres maladies rénales, par exemple les reins polykystiques et la néphropathie de reflux, peuvent entraîner une protéinurie, mais elles sont rarement assez graves pour causer un syndrome néphrotique.

Syndrome néphrotique avec sédiments urinaires « actifs » (forme mixte néphrotique/néphrétique)

Le *syndrome mésangiocapillaire*, ou glomérulonéphrite membranoproliférative, peut compliquer une infection chronique (abcès, endocardite infectieuse, infection d'un shunt ventriculo-péritonéal), la cryoglobulinémie secondaire à une hépatite C, ou elle peut être idiopathique. Un type différent survient en cas de lipodystrophie partielle (perte de la graisse sous-cutanée du visage et de la partie supérieure du tronc). La plupart des patients développent une insuffisance rénale après plusieurs années. La glomérulonéphrite proliférative mésangiale se manifeste par une protéinurie massive, mais avec des lésions minimes en microscopie optique. Des dépôts dans le mésangium glomérulaire contiennent de l'IgM et du complément (néphropathie à IgM) ou du C1q (néphropathie à C1q). Certains patients répondent aux corticoïdes, mais certains évoluent vers l'insuffisance rénale.

Caractéristiques cliniques

L'œdème des chevilles, des organes génitaux et de la paroi abdominale est la constatation principale. Dans des cas graves, le visage (œdème périorbitaire) et les bras peuvent également être atteints.

Diagnostics différentiels

Le syndrome néphrotique doit être différencié des autres causes d'œdème et d'hypoalbuminémie. Dans l'insuffisance cardiaque congestive (voir chap. 10), l'œdème s'accompagne d'une augmentation de la PVJ. Dans le syndrome néphrotique, la PVJ est normale ou basse, sauf en cas d'insuffisance rénale concomitante et d'oligurie. La cirrhose est également cause d'hypoalbuminémie et d'œdème, mais habituellement les autres signes de maladie chronique du foie orientent le diagnostic (voir chap. 4).

Examens

Les examens servent au diagnostic, au suivi et à l'identification de l'étiologie sous-jacente (tableau 9.3).

Soins

Un *œdème généralisé* est traité par un régime hyposodé et un diurétique thiazidique, par exemple, bendrofluméthiazide 5 mg par jour, suivi par le furosémide et l'amiloride quand la maladie résiste. Des diurétiques intraveineux et, parfois, des perfusions intraveineuses d'albumine pauvre en sel peuvent être nécessaires pour que la diurèse reprenne; une fois établie, elle peut généralement être maintenue par des diurétiques oraux. La protéinurie est réduite par l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de

Tableau 9.3. Examens indiqués en cas de maladie glomérulaire

Examens	Signification
Mesures de base	
Estimation du taux de filtration glomérulaire	Pour évaluer l'état actuel, suivre l'évolution et la réponse au traitement
Protéine urinaire	
Electrolytes et urée dans le sérum	
Albumine sérique	
Tests utiles au diagnostic	
Microscopie urinaire	Des cylindres de globules rouges suggèrent une glomérulonéphrite
Culture (écouvillon de la gorge ou la peau infectée)	Diagnostic d'une infection streptococcique récente
Titre sérique des antistreptolysine-O	
Glycémie	Diagnostic du diabète
Tests sériques :	
Anticorps antinucléaires et anti-ADN	Présents en titre significatif dans le LED
ANCA	Positifs dans les vasculites
Anticorps anti-MBG	Présents dans la glomérulonéphrite anti-MBG
Antigène de surface du virus de l'hépatite B	Hépatite B
Anticorps anti-hépatite C	Hépatite C
Anticorps anti-VIH	Infection par le VIH
Cryoglobuline	Cryoglobulinémie
Radiographie thoracique	Cavités dans la granulomatose de Wegener, cancer
Echographie des reins	Taille rénale, pour chercher une thrombose veineuse rénale
Biopsie rénale	Diagnostic de toute glomérulopathie

ANCA : anticorps anticytoplasme des neutrophiles ; LED : lupus érythémateux disséminé ; MBG : membrane basale glomérulaire ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

l'angiotensine (IECA) ou d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II ; il faut recommander aux patients un régime normal sans augmentation de la teneur en protéine, car cela amplifierait la protéinurie. Un repos au lit prolongé devrait être évité et une anticoagulation prophylactique à long terme doit être prescrite en raison de la tendance thrombotique (voir « Complications »). Les infections doivent être traitées de manière vigoureuse, et les patients devraient être vaccinés contre la grippe et les pneumocoques.

Le *traitement spécifique* de la maladie sous-jacente, par exemple un LED, ou l'arrêt du médicament incriminé, par exemple la pénicillamine, améliore généralement les glomérulopathies secondaires. Seuls les patients sélectionnés atteints d'une néphropathie membraneuse idiopathique progressive, modérée ou grave, devraient recevoir un traitement spécifique, car les améliorations spontanées sont fréquentes. Le traitement comprend le cyclophosphamide ou le chlorambucil avec la prednisolone. Le rituximab est utilisé en cas de maladie résistante. Chez l'enfant, la néphropathie à lésions minimes répond presque toujours aux corticoïdes, mais moins fréquemment chez l'adulte. On commence par une forte dose de prednisolone (60 mg/m^2/jour) durant 4 à 6 semaines, puis on réduit lentement la posologie. En cas de rechute, une cure doit être relancée. Si les rechutes sont fréquentes ou ne répondent pas aux corticoïdes, un traitement immunosuppresseur par cyclophosphamide ou ciclosporine est indiqué.

Complications

- *Thrombose veineuse*. La perte de facteurs de coagulation dans l'urine prédispose à la formation de thrombus dans les veines périphériques et rénales. Les manifestations sont des douleurs lombaires, une hématurie et une détérioration de la fonction rénale ; le diagnostic est posé par l'échographie.
- *Septicémie*. La perte d'immunoglobulines dans l'urine augmente la susceptibilité à l'infection, une cause de décès chez ces patients.
- *LRA*. Elle est rarement due à l'aggravation de la maladie rénale sous-jacente ; elle est le plus souvent une conséquence de l'hypovolémie (en particulier après un traitement diurétique) ou d'une thrombose veineuse rénale.

Glomérulonéphrite aiguë (syndrome néphrétique aigu)

Le syndrome néphrétique aigu est souvent dû à une réponse immunitaire déclenchée par une infection ou une autre maladie (tableau 9.4). Le cas typique de glomérulonéphrite poststreptococcique se développe chez un enfant de 1 à 3 semaines après une infection à streptocoque β-hémolytique de groupe A de Lancefield (pharyngite ou cellulite). Les antigènes bactériens sont piégés dans le glomérule, ce qui cause une glomérulonéphrite proliférative diffuse aiguë.

Tableau 9.4. Maladies communément associées à un syndrome néphrétique aigu

Glomérulonéphrite poststreptococcique
Glomérulonéphrite infectieuse non poststreptococcique, par exemple *Staphylococcus*, oreillons, *Legionella*, hépatites B et C, schistosomiase, paludisme
Endocardite infectieuse
Néphrite de shunt
Abcès viscéral
Lupus érythémateux disséminé
Syndrome de Henoch-Schönlein
Cryoglobulinémie

Caractéristiques cliniques

Les manifestations sont les suivantes :

- hématurie (visible ou non visible) avec habituellement des cylindres érythrocytaires visibles en microscopie urinaire ;
- protéinurie (habituellement < 2 g par 24 heures) ;
- hypertension artérielle et œdème périorbitaire, des jambes ou de la région sacrée causée par la rétention d'eau et de sel ;
- oligurie ;
- urémie.

Examens

L'anamnèse et l'examen permettront d'évaluer la gravité de la maladie et de détecter toute affection sous-jacente. Le tableau 9.3 énumère les examens à réaliser en cas de syndrome néphrotique. Si le diagnostic clinique d'une maladie néphrétique est évident, par exemple la glomérulonéphrite poststreptococcique, l'échographie et la biopsie sont généralement inutiles.

Soins

La glomérulonéphrite poststreptococcique est habituellement de bon pronostic, et les mesures de soutien suffisent souvent jusqu'à la guérison spontanée. L'hypertension est traitée par la restriction de sel, un diurétique de l'anse et un vasodilatateur. L'équilibre hydrique est surveillé par des pesées quotidiennes et l'enregistrement quotidien de l'ingestion et de l'élimination liquidiennes. En cas de signes d'oligurie avec surcharge liquidienne (œdème, congestion pulmonaire et hypertension artérielle grave), une restriction hydrique est nécessaire. Le traitement des complications potentiellement mortelles, tels une encéphalopathie hypertensive, un œdème pulmonaire et une urémie grave, est décrit dans les chapitres appropriés. La glomérulonéphrite qui complique un LED ou une vasculite systémique (voir ci-dessous) peut être améliorée par des immunosuppresseurs comme la prednisolone, l'azathioprine ou le cyclophosphamide.

Glomérulonéphrite rapidement progressive

On distingue trois causes principales : 1) un syndrome néphrétique aigu (voir ci-dessus), 2) le syndrome de Goodpasture causé par des autoanticorps dirigés contre la membrane basale glomérulaire et le tissu pulmonaire (voir chap. 11), 3) une vasculite avec anticorps contre le cytoplasme des neutrophiles (ANCA) (voir chap. 7). Le tableau 9.3 énumère les examens indiqués en cas de maladie glomérulaire. Quant au traitement, il est fondé sur la thérapie générale des LRA (voir plus loin) et sur les mesures spécifiques dirigées contre les causes premières.

Infection des voies urinaires

Les IVU sont fréquentes chez les femmes ; environ 35 % d'entre elles ont des symptômes d'infection urinaire à un moment donné de leur vie. Elles sont rares chez les enfants et chez les hommes, chez qui elles indiquent généralement une anomalie sous-jacente des voies urinaires. Les infections de la vessie (cystite) peuvent survenir seules ou associées à une infection ascendante des uretères et du parenchyme rénal (pyélonéphrite).

Pathogénie

Les voies urinaires sont le plus souvent infectées par voie ascendante transurétrale, la contamination étant facilitée par les relations sexuelles et le cathétérisme urétral. Les femmes sont plus sensibles à l'infection, car leur urètre est plus court et sa proximité avec l'anus favorise le transfert d'organismes intestinaux dans la vessie. *Escherichia coli* est le germe le plus souvent en cause et provient habituellement de la flore intestinale du patient lui-même (tableau 9.5).

Les anomalies qui prédisposent aux infections de la vessie (cystite) sont :

- une obstruction urinaire ou une stase ;
- des lésions antérieures de l'épithélium vésical ;
- des calculs vésicaux ;
- une vidange vésicale insuffisante.

Tableau 9.5. Bactéries responsables d'infections des voies urinaires, en médecine générale

Bactérie	Fréquence approximative (%)
Escherichia coli et autres coliformes	68†
Proteus mirabilis	12
*Klebsiella aerogenes**	4
*Enterococcus faecalis**	6
Staphylococcus saprophyticus ou S. epidermidis†	10

* Plus fréquent en médecine hospitalière.
† Plus fréquent chez les femmes.

Caractéristiques cliniques

Les symptômes des *IVU basses* sont la fréquence de la miction, la dysurie, les douleurs et sensibilité sus-pubiennes, une hématurie et une urine malodorante. Le tableau clinique d'une *pyélonéphrite aiguë* comporte des douleurs et sensibilité lombaires, des nausées, des vomissements et de la fièvre. Toutefois, la localisation de l'infection sur la base des seuls symptômes n'est pas fiable. Chez les personnes âgées, les symptômes peuvent être atypiques : incontinence, nycturie ou simplement une vague sensation d'inconfort.

Évolution

- *Infection compliquée ou non.* Par *infection sans complication*, on entend une IVU qui se déclare chez une femme par ailleurs en bonne santé, non enceinte et dont le tractus urinaire est fonctionnellement normal et qui entraîne rarement des lésions rénales graves. Une *infection compliquée* est celle qui touche des patients dont les voies urinaires sont anormales, par exemple à la suite d'une lithiase ou d'une obstruction, ou qui sont atteints d'une maladie systémique impliquant le rein, comme le diabète ou la drépanocytose. Chez ces patients, le traitement échoue plus souvent et les complications sont plus fréquentes : nécrose papillaire (voir plus loin), abcès rénal ou périnéphrétique avec risque de septicémie à bactéries à Gram négatif.

La plupart des infections urinaires chez les hommes sont aussi considérées comme compliquées, car elles sont souvent associées à des anomalies urologiques, comme une obstruction à la sortie de la vessie chez les hommes âgés.

- *Pyélonéphrite aiguë.* Elle est associée à une infiltration de neutrophiles du parenchyme rénal; de petits abcès corticaux et des traînées de pus dans la médullaire sont souvent présents. La fonction rénale peut se détériorer de manière aiguë, mais d'importants dommages permanents sont rares chez les adultes dont les tractus rénaux sont par ailleurs normaux.
- *Néphropathie de reflux* (précédemment appelée pyélonéphrite chronique ou pyélonéphrite atrophique). Elle est la conséquence d'IVU durant l'enfance combinées avec un reflux vésico-urétéral aboutissant à une cicatrisation rénale progressive; elle se manifeste par de l'hypertension ou une insuffisance rénale chronique (IRC) durant l'enfance et la vie adulte. Le reflux vésico-urétéral est lié à une valve incompétente entre la vessie et l'uretère, ce qui permet le reflux de l'urine dans l'uretère lors de la contraction de la vessie et la miction. Le reflux cesse généralement au moment de la puberté mais, à ce moment, le mal est fait.
- *IVU récidivante.* Une IVU causée par le même pathogène ou un autre et qui se développe plus de 2 semaines après l'arrêt du traitement antibiotique est considérée comme une réinfection, alors que le terme *rechute* désigne la récurrence d'une bactériurie par le même germe dans les 7 jours qui suivent la fin du traitement. La rechute implique un échec de l'éradication du micro-organisme en général en raison d'une anomalie anatomique du tractus rénal, par exemple des reins polykystiques.

Examens

Le diagnostic de cystite aiguë et de pyélonéphrite repose sur l'anamnèse, l'examen physique et les tests d'urine.

- Des bandelettes urinaires détectent les nitrites (les bactéries transforment les nitrates en nitrites) et l'élastase leucocytaire. La plupart des patients atteints d'une IVU ont une pyurie, mais le test des nitrites peut donner des résultats faussement négatifs. Lorsque tant la bandelette pour les nitrites que celle pour l'élastase sont positives, le diagnostic d'infection aiguë est très probable.
- La microscopie des urines ainsi que la culture avec tests de sensibilité des pathogènes aux antimicrobiens ne sont pas nécessaires chez la plupart des femmes avec des symptômes évocateurs de cystite; chez elles, le traitement est prescrit sur la base des symptômes et les résultats des bandelettes urinaires. Les critères diagnostiques d'IVU sont indiqués plus haut dans ce chapitre. Lorsque la prolifération bactérienne est mixte, l'interprétation est douteuse; aussi, le test doit être répété. Rarement, en cas de doute, l'urine doit être recueillie par aspiration vésicale sus-pubienne; la croissance de n'importe quel micro-organisme uropathogène prouve l'infection.
- L'imagerie de routine des voies rénales chez de jeunes femmes atteinte d'IVU a peu d'utilité diagnostique et n'est pas indiquée. Pour les patientes souffrant d'une pyélonéphrite compliquée, qui ont une fièvre persistante ou des symptômes cliniques après 48 à 72 heures de traitement antibiotique approprié, il faut recourir à l'imagerie des voies rénales pour la détection d'un abcès éventuel, qui nécessitera un drainage. L'imagerie rénale est également indiquée chez les femmes avec des IVU récurrentes et chez tous les patients avec une infection urinaire compliquée (voir ci-dessus). La TDM avec contraste fournit plus de détails anatomiques du parenchyme rénal et des zones périrénales que les autres méthodes d'imagerie.

Soins

Une culture d'urine avant traitement est souhaitable. Chez les patients porteurs d'une sonde urinaire à demeure, un traitement antibiotique n'est indiqué qu'en présence de symptômes, et nécessite le remplacement du cathéter.

- *Antibiotiques.* Une cure de 3 à 5 jours d'amoxicilline par voie orale (250 mg trois fois par jour), de nitrofurantoïne (50 mg trois fois par jour) ou de triméthoprime (200 mg deux fois par jour) est habituellement efficace. Le schéma de traitement est adapté en fonction du résultat de la culture d'urine, des tests de sensibilité et de la réponse clinique. Des antibiotiques intraveineux

sont indiqués au début pour les patients avec une forte fièvre et un diagnostic de pyélonéphrite aiguë. Dès l'amélioration clinique, on passe alors à un traitement oral pendant 7 jours.

- *Apport hydrique important.* Il faut recommander de boire au moins 2 l par jour durant le traitement et ensuite durant quelques semaines.
- *Infection récurrente.* Chez les patients atteints de *rechute*, une cause sous-jacente doit être recherchée et, si possible, traitée, par exemple l'élimination d'un calcul. En outre, une antibiothérapie intensive (1 semaine par voie intraveineuse) ou prolongée (6 semaines par voie orale) est nécessaire. Une *réinfection*, en l'absence, habituellement, d'anomalie rénale sous-jacente, est traitée d'abord par des conseils : apport hydrique de 2 l par jour, uriner avant le coucher et après les rapports sexuels, éviter les gels spermicides et traiter la constipation.

IVU pendant la grossesse

Environ 6 % des femmes enceintes ont une bactériurie significative ; si elles ne sont pas traitées, 20 % de celles-ci développeront une pyélonéphrite aiguë, ce qui constitue un risque important pour la mère et le fœtus (par exemple choc septique, faible poids à la naissance et prématurité). Détecter précocement une bactériurie asymptomatique pour la traiter immédiatement par un antibiotique est donc nécessaire.

Envie fréquente d'uriner ou dysurie (« syndrome urétral »)

Malgré ces symptômes, on ne trouve pas de bactériurie. Le syndrome peut être associé à une vaginite chez les femmes ménopausées, à l'usage de produits chimiques irritants (savons) ou aux rapports sexuels.

Tuberculose de l'appareil urinaire

Le tableau clinique est celui d'une infection urinaire : dysurie, pollakyurie ou hématurie. Ce diagnostic doit être envisagé particulièrement dans la population immigrante venue en Europe d'Asie ou de pays à forte prévalence de tuberculose. Classiquement, la pyurie est stérile (voir plus haut). Le diagnostic repose sur la culture des mycobactéries à partir d'urine recueillie en début de matinée. Le traitement est celui de la tuberculose pulmonaire (voir chap. 11).

Néphrite tubulo-interstitielle

Une néphrite tubulo-interstitielle est une lésion primitive des tubules rénaux et de l'interstitium qui entraîne une diminution de la fonction rénale. C'est une complication des pyélonéphrites bactériennes, mais, dans ce contexte, celles-ci conduisent rarement, sinon jamais, à des lésions rénales en l'absence de reflux, d'une obstruction ou d'autres facteurs de complication.

Néphrite tubulo-interstitielle (NTI) aiguë

La plupart des cas de NTI aiguë sont dus à une réaction allergique à un médicament, le plus souvent de la famille de la pénicilline, et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les infections, par exemple streptococciques, sont moins fréquemment en cause. Les patients ont de la fièvre, une éosinophilie et une éosinophilurie et un syndrome de LRA, l'excrétion urinaire de protéines étant normale ou légèrement augmentée (< 1 g/jour). La biopsie rénale montre un infiltrat cellulaire interstitiel dense et une nécrose tubulaire d'étendue variable. Le traitement consiste d'abord en l'arrêt de la prise du médicament éventuellement en cause, le traitement de toute infection sous-jacente et la thérapie habituelle des LRA (voir plus loin). Bien que son efficacité n'ait pas été prouvée, la prednisolone à forte dose est souvent utilisée. Le pronostic est généralement favorable ; les patients devront bien sûr éviter toute nouvelle prise du médicament incriminé.

Néphrite tubulo-interstitielle chronique

Les causes de NTI chronique sont nombreuses ; parmi celles-ci, on relève surtout la consommation prolongée de grandes quantités d'antalgiques, en particulier les AINS (« néphropathie antalgique »), le diabète et des agents toxiques, comme

le plomb. Le patient se plaint habituellement de polyurie, et l'on trouvera une protéinurie (généralement < 1 g/jour) ou une urémie. La polyurie et la nycturie sont la conséquence de lésions tubulaires dans la zone médullaire du rein, ce qui diminue la capacité de concentrer l'urine. Une nécrose des papilles, qui peuvent se détacher et passer dans l'urine, provoque parfois des coliques urétérales ou une obstruction urétérale. Le traitement est surtout de soutien. En cas de néphropathie antalgique, le médicament doit être arrêté et remplacé, si nécessaire, par du paracétamol ou de la dihydrocodéine.

Rein et hypertension

L'hypertension peut être la cause ou la conséquence d'une maladie rénale (hypertension rénale), et il est souvent difficile de distinguer les deux sur des bases cliniques. Les examens décrits au paragraphe « Hypertension systémique » du chapitre 10 devraient être effectués chez tous les patients, mais l'imagerie rénale est généralement inutile.

Hypertension essentielle

Au fil du temps, l'hypertension conduit à des modifications histologiques caractéristiques dans les vaisseaux rénaux et dans la vascularisation intrarénale. Il s'agit notamment d'un épaississement de l'intima avec duplication de la lame élastique, d'une réduction de la taille des reins, et d'une augmentation de la proportion de glomérules sclérosés. Ces changements sont généralement accompagnés d'une détérioration de la fonction rénale, beaucoup plus fréquente chez les Africains noirs.

L'*hypertension accélérée*, ou *maligne*, est marquée par le développement d'une nécrose fibrinoïde des artérioles glomérulaires afférentes et le dépôt de fibrine dans les parois artériolaires. Une augmentation rapide de la pression peut causer ces lésions artériolaires, d'où un cercle vicieux : le dépôt de fibrine entraîne des lésions rénales, augmente la libération de rénine, qui contribue à élever la pression artérielle. L'urémie s'aggrave progressivement et, en l'absence de traitement, moins de 10 % des patients survivent après 10 ans.

Le traitement de l'hypertension est décrit au chapitre 10. Les perspectives sont favorables si le traitement peut commencer avant l'insuffisance rénale.

Hypertension artérielle rénale

Maladie rénale bilatérale

L'hypertension complique fréquemment une maladie rénale bilatérale, comme une glomérulonéphrite chronique, une néphropathie de reflux ou une néphropathie analgésique. Deux mécanismes principaux en sont responsables :

- l'activation du système rénine–angiotensine–aldostérone ;
- la rétention de sel et d'eau, conduisant à une augmentation du volume sanguin et, ainsi, de la pression artérielle.

Un bon contrôle de la pression artérielle permettra d'éviter une nouvelle détérioration de la fonction rénale. Les inhibiteurs de l'ECA ou les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II sont les médicaments de choix, car ils exercent un effet protecteur des reins qui est supérieur à celui procuré par les autres agents hypotenseurs.

Maladie rénovasculaire

Le rétrécissement des artères rénales (sténose de l'artère rénale [SAR]) est généralement dû à l'athérome et se produit en général chez les patients présentant des signes d'athérome généralisé, par exemple une maladie vasculaire périphérique et une maladie coronarienne. Chez les jeunes patients, en particulier les femmes, une hyperplasie fibromusculaire est plus souvent en cause. La perfusion rénale est réduite et l'ischémie diminue la pression dans les artérioles glomérulaires afférentes. La figure 9.5 illustre le mécanisme de l'hypertension par SAR.

La mise au point d'une SAR par imagerie est indiquée dans les circonstances suivantes :

- maladie vasculaire athéromateuse chez un patient souffrant d'hypertension ou d'insuffisance rénale chronique progressive ;
- augmentation de la créatinine sérique de plus de 30 % après un traitement par un inhibiteur de l'ECA ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (une augmentation de 30 % est acceptable et reflète la réduction de la perfusion glomérulaire) ;

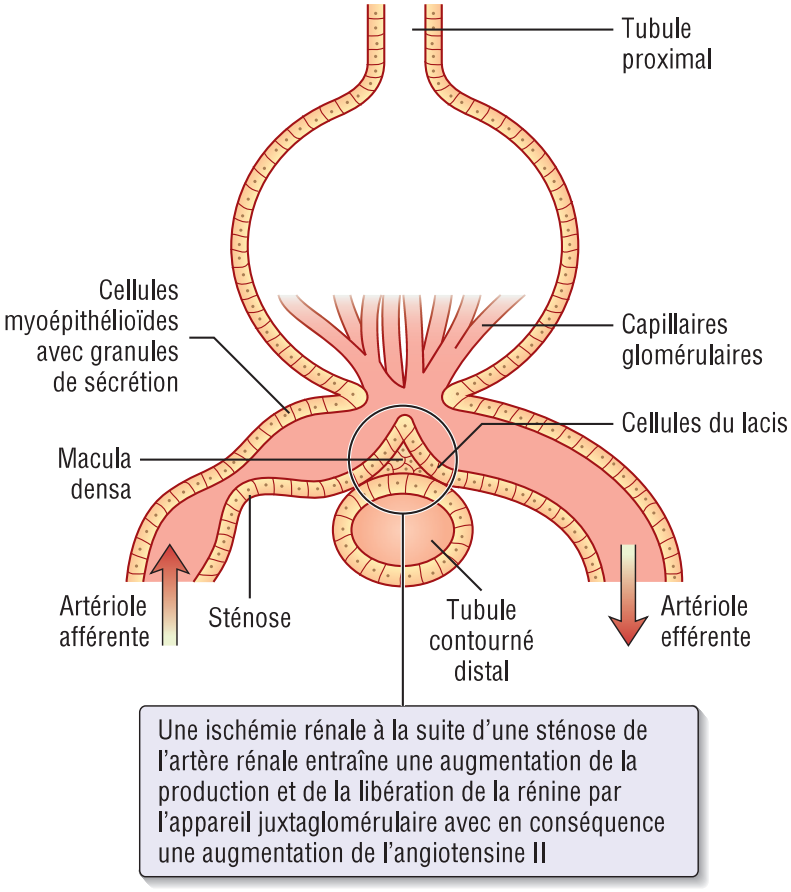


Figure 9.5. Mécanisme de l'hypertension en cas de sténose unilatérale de l'artère rénale.
(Adapté de Davidson 1991 : Principles and Practice of Medicine. *Churchill Livingstone, Édimbourg.)*

- souffles abdominaux chez un patient souffrant d'hypertension ou d'IRC ;
- œdème pulmonaire paroxystique récurrent sans maladie cardiopulmonaire ;
- asymétrie dans la longueur des reins de > 1,5 cm.

Options pour l'imagerie des artères rénales

La technique de référence pour le diagnostic d'une sténose artérielle rénale est une artériographie. Elle nécessite une canulation de l'artère fémorale ; aussi, une imagerie moins invasive comme l'IRM, la TDM avec angiographie ou l'échographie-Doppler est souvent utilisée en première instance. Le choix du procédé est fondé sur l'expertise institutionnelle et des facteurs liés au patient, par exemple une TDM avec contraste intraveineux est évitée chez les patients dont la fonction rénale est médiocre. Si l'imagerie non invasive n'est pas concluante et la suspicion clinique élevée, l'artériographie conventionnelle est nécessaire.

Soins

Le traitement médical habituel pour les maladies vasculaires athérosclérotiques est indiqué chez tous les patients et comprend les changements de style de vie (exercice accru et sevrage tabagique), les statines, un traitement antiplaquettaire (voir en fin de chap. 5) et des antihypertenseurs pour un contrôle efficace de la pression sanguine. Une angioplastie transluminale (pour lever la sténose) avec pose d'une endoprothèse est utilisée chez les patients atteints d'hyperplasie fibromusculaire mais, chez la plupart des patients atteints d'une sténose athéromateuse, le bénéfice n'est pas supérieur au traitement médical.

Lithiase rénale et néphrocalcinose

Les lithiases rénales et urétérales sont très fréquentes partout dans le monde, avec un risque à

vie d'environ 10 %; chez de nombreux patients, elles constituent une maladie récurrente. Les hommes en sont atteints deux fois plus que les femmes. La prévalence est beaucoup plus élevée au Moyen-Orient en raison d'une alimentation riche en oxalate et pauvre calcium (voir ci-dessous) et d'un risque accru de déshydratation lié au climat chaud.

Étiologie

La plupart des calculs sont composés d'oxalate de calcium et/ou de phosphate de calcium. D'autres types sont faits d'acide urique, de phosphate d'ammonium et de magnésium (struvite) et de cystine. Ils se forment lorsqu'une substance normalement soluble, par exemple du calcium, sursature l'urine et amorce la cristallisation, qui peut être contrée en partie par des inhibiteurs présents dans l'urine normale.

Lithiase calcique

Hypercalciurie

Une augmentation de l'excrétion urinaire de calcium est l'anomalie métabolique la plus commune chez les personnes prédisposées aux lithiases. Les causes de l'hypercalciurie sont :

- l'hypercalcémie, dont la cause la plus fréquente (voir chap. 14) conduisant à la formation de calculs est l'hyperparathyroïdie primaire;
- un apport alimentaire excessif de calcium;
- une résorption excessive du calcium des os, par exemple lors d'une immobilisation prolongée;
- une hypercalciurie idiopathique, dans laquelle l'absorption du calcium par l'intestin est augmentée, avec en conséquence une excrétion urinaire accrue, la calcémie restant normale.

Une *maladie rénale primitive*, comme le rein à médullaire spongieuse et la polykystose, est également associée à des calculs de calcium. En cas d'acidose tubulaire, l'urine alcaline favorise la précipitation du phosphate de calcium.

Hyperoxalurie

Même si l'excrétion du calcium est normale, l'excrétion accrue d'oxalate favorise la formation d'oxalate de calcium. Les causes principales sont les suivantes.

- *Hyperoxalurie alimentaire :* une alimentation riche en oxalate (par exemple épinards, rhubarbe et thé) aboutit à une hyperoxalurie. Un faible apport en calcium alimentaire peut également favoriser l'hyperoxalurie, car rencontrant moins de calcium dans l'intestin, l'oxalate est davantage absorbé puis excrété dans l'urine en plus forte concentration.
- *Hyperoxalurie entérique :* une malabsorption intestinale chronique, quelle qu'en soit la cause, diminue la concentration de calcium intestinal et donc sa capacité de retenir l'oxalate (voir ci-dessus). Une déshydratation secondaire à la perte de liquide intestinal joue également un rôle dans la formation des calculs.
- *Hyperoxalurie primitive :* c'est un déficit enzymatique rare, autosomique récessif, entraînant une production endogène excessive d'oxalate. Les cristaux d'oxalate de calcium se déposent de manière diffuse dans les reins et, plus tard, dans d'autres tissus (myocarde, os). Une MRC se développe au cours de l'adolescence ou au début de la vingtaine.

Calculs d'acide urique

Ces calculs sont associés à l'hyperuricémie (voir chap. 7), avec ou sans la goutte clinique. Les patients ayant subi une iléostomie courent également le risque de former des calculs d'urate, car la perte de bicarbonate à partir des sécrétions gastro-intestinales entraîne la production d'urine acide dans laquelle l'acide urique est moins soluble.

Lithiase induite par une infection

Les IVU impliquant des bactéries qui produisent de l'uréase (*Proteus*, *Klebsiella* et *Pseudomonas* spp.) favorisent la formation de calculs contenant de l'ammonium, du magnésium et du calcium (struvite). L'uréase hydrolyse l'urée en ammoniac, ce qui élève le pH urinaire. Une urine alcaline et une forte concentration d'ammoniac favorisent la formation de lithiase. Ces calculs sont souvent de grande taille et peuvent remplir le système pyélocaliciel; ils sont radio-opaques et leur aspect peut être coralliforme.

Calculs de cystine

Ces calculs se forment en cas de cystinurie, une maladie autosomique récessive affectant le trans-

port de la cystine et des acides aminés dibasiques (lysine, ornithine et arginine) dans les cellules épithéliales des tubules rénaux et le tractus gastro-intestinal. L'excrétion urinaire excessive de cystine, le moins soluble des acides aminés, conduit à la formation de cristaux et de calculs.

Caractéristiques cliniques

La plupart des sujets avec des calculs urinaires sont asymptomatiques; la douleur est le symptôme le plus commun (tableau 9.6). Les grands calculs coralliformes causent des lombalgies. Les *calculs urétéraux* provoquent une colique néphrétique, une violente douleur intermittente qui dure des heures. La douleur est ressentie partout entre les lombes et l'aine, irradiant vers la vulve, le scrotum ou le gland pénien. Des nausées, vomissements et sudation sont fréquents, ainsi que l'hématurie. Si l'obstruction de la voie urinaire conduit à une infection, des manifestations de pyélonéphrite aiguë ou une septicémie à bactéries à Gram négatif peuvent survenir. Les *calculs vésicaux* se manifestent par de la pollakiurie et une hématurie. Les *calculs urétraux* peuvent empêcher la vidange de la vessie, entraînant une anurie et une distension vésicale douloureuse.

Diagnostic différentiel

Des saignements dans le rein, par exemple après une biopsie rénale, peuvent produire des caillots qui se logent temporairement dans l'uretère et déclenchent des coliques urétérales. Celles-ci peuvent aussi être liées à l'élimination des débris de papilles rénales nécrotiques (voir plus loin). La douleur causée par une grossesse ectopique ou la fuite d'un anévrisme aortique peut être confondue avec une colique néphrétique.

Tableau 9.6. Caractéristiques cliniques des calculs urinaires

Asymptomatique
Douleur
Hématurie
Infection des voies urinaires
Obstruction des voies urinaires

Examens

Un échantillon d'urine recueilli à mi-jet servira à la culture. L'urée, les électrolytes, la créatinine et le calcium seront dosés dans le sérum. Une radiographie abdominale simple des reins, des uretères et de la vessie peut montrer une pierre radio-opaque sur le trajet de l'appareil rénal. La TDM spiralée est le meilleur moyen diagnostique disponible; si la TDM est normale lors d'un épisode douloureux, une lithiase comme cause de la douleur peut être exclue. Une anamnèse détaillée peut révéler des facteurs étiologiques potentiels de lithiase, par exemple la consommation de vitamine D entraînant une hypercalcémie, une arthrite goutteuse, des infections urinaires récurrentes, une résection intestinale. La recherche de facteurs métaboliques favorisants est indiquée chez tous les patients, non âgés, ayant connu un seul épisode (tableau 9.7).

Soins

Traitement initial

Un puissant analgésique, par exemple le diclofénac 75 mg par perfusion intraveineuse, soulage la

Tableau 9.7. Examens servant à l'identification des causes de lithiase

Urine
Analyse chimique du calcul
Urine recueillie au milieu du jet pour culture et sensibilité
Collecte des urines de 24 heures pour le calcium, l'oxalate, l'acide urique
Dépistage de la cystinurie (couleur violette des urines après addition de nitroprussiate de sodium)
Sang
Electrolytes et urée dans le sérum
Calcium sérique
Urate sérique
Bicarbonate plasmatique (faible en cas d'acidose tubulaire rénale)
Radiographie
Une TDM aura normalement été effectuée au moment du diagnostic
L'imagerie a aussi pour but de chercher une maladie rénale primitive

douleur de la colique néphrétique. En l'absence de tout signe d'infection et si les patients sont capables de boire et de prendre des médicaments par voie orale, ils peuvent être soignés à domicile. La plupart des petits calculs de l'uretère (≤ 5 mm) passent spontanément. Les indications d'intervention sont une douleur persistante, une infection au-dessus du site d'obstruction et le blocage du calcul dans l'uretère. Les options pour l'élimination du calcul sont les suivantes :

- la lithotripsie par ondes de choc extracorporelles (LEC) brise la plupart des calculs, dont les fragments passent ensuite spontanément ;
- les calculs de grande taille peuvent être détruits par laser YAG au cours d'une endoscopie (urétéroscopie) ;
- la chirurgie ouverte est rarement nécessaire.

Prévention de la récidive

La poursuite du traitement dépend du type de calcul et de toute affection sous-jacente identifiée au cours des examens de dépistage (tableau 9.7). Pour la prévention de toute lithiase, quelle que soit la cause, une forte consommation de liquide (pour produire un volume d'urine de 2 à 2,5 l/jour) doit être maintenue, en particulier pendant les mois d'été. C'est la pierre angulaire du traitement lorsqu'aucune anomalie métabolique ou rénale n'a été identifiée (« lithiase idiopathique »).

- *Hypercalciurie idiopathique*. Les patients doivent consommer une alimentation dont la teneur en calcium est normale, mais ils doivent éviter les aliments riches en oxalate. Un adoucisseur d'eau peut être utile pour les patients qui vivent dans des régions ou l'eau est dure. Les diurétiques thiazidiques, par exemple bendrofluméthiazide 2,5 mg par jour, réduisent l'excrétion urinaire du calcium et sont recommandés si l'hypercalciurie persiste.
- *Calculs infectieux mixtes*. Un contrôle méticuleux de la bactériurie et, si nécessaire, une antibiothérapie prophylactique à long terme, à faible dose, associée à un apport liquidien important contribueront à la prévention des rechutes.
- *Calculs d'acide urique*. L'utilisation à long terme de l'inhibiteur de la xanthine oxydase, l'allopurinol, permet l'excrétion de l'hypoxanthine, qui est un précurseur plus soluble de l'acide urique. Chez les patients qui ne tolèrent pas l'allopurinol, on peut recourir à des suppléments oraux de bicarbonate de sodium pour maintenir l'urine alcaline et donc une solubilité accrue de l'acide urique.
- *Calculs de cystine*. Un apport hydrique très élevé (5 l d'eau en 24 heures) est nécessaire pour maintenir la solubilité de la cystine dans l'urine. Une alternative est la D-pénicillamine, qui chélate la cystine et forme ainsi un complexe plus soluble.

Néphrocalcinose

La néphrocalcinose est une calcification diffuse du parenchyme rénal, détectable radiologiquement. Les causes sont énumérées dans le tableau 9.8. Elle est généralement indolore, entraîne souvent de l'hypertension et une insuffisance rénale. Le traitement est celui de la cause sous-jacente.

Tableau 9.8. Causes courantes de néphrocalcinose

Principalement médullaire	Principalement corticale (rare)
Hypercalcémie	Nécrose corticale rénale
Acidose tubulaire rénale	
Hyperoxalurie primitive	
Reins à médullaire spongieuse	
Tuberculose	

Obstruction des voies urinaires

Les voies urinaires peuvent être obstruées en différents points entre le rein et le méat urétral, ce qui entraîne une dilatation des voies en amont de l'obstruction. La dilatation du bassinet du rein est appelée *hydronéphrose*. Finalement, le parenchyme rénal comprimé s'amincit et l'organe diminue de taille.

Étiologie

Chez les adultes, les causes communes sont l'obstruction prostatique (hypertrophie ou tumeur), un cancer gynécologique et les lithiases (tableau 9.9).

Tableau 9.9. Causes d'obstruction des voies urinaires

Dans la lumière
Calcul
Tumeurs du bassinet ou de l'uretère
Caillot de sang
Nécrose des papilles rénales (diabète, AINS, drépanocytose ou trait héréditaire)
Dans la paroi
Anomalies congénitales de l'appareil urinaire (habituellement détectées avant la naissance ou durant la petite enfance)
Sténose : urétérale ou urétrale
Vessie neuropathique
Pression pariétale provenant de l'extérieur
Hypertrophie de la prostate/tumeur
Tumeurs pelviennes
Diverticulite
Anévrisme de l'aorte
Fibrose rétropéritonéale (périaortite)
Ligature accidentelle chirurgicale de l'uretère
Uretère rétrocave (obstruction du côté droit)
Compression à la jonction pyélo-urétérale (adhérences postopératoires ; vaisseaux aberrants)
Phimosis

Caractéristiques cliniques

- Une *obstruction des voies urinaires supérieures* provoque une douleur sourde dans le flanc ou les lombes ; elle peut être provoquée par une augmentation du volume de l'urine à la suite par exemple d'un plus grand apport hydrique ou de la prise d'un diurétique. Une anurie complète est fortement évocatrice d'une obstruction bilatérale complète ou d'une obstruction complète d'un rein fonctionnel unique. Une obstruction partielle entraîne une polyurie à la suite de lésions tubulaires et une insuffisance des mécanismes de concentration.
- En cas d'*obstruction à la sortie de la vessie*, la miction est lente à venir, le jet est faible, et la miction se termine par des fuites goutte à goutte et une sensation d'évacuation incomplète. Une rétention avec débordement est caractérisée par le passage fréquent de petites quantités d'urine. L'infection est fréquente et peut précipiter une rétention aiguë d'urine.

Selon le site de l'obstruction, on pourra palper une vessie élargie ou un rein hydronéphrotique. L'examen pelvien, à la recherche d'un cancer, et rectal pour la détection d'une hypertrophie prostatique est essentiel pour l'identification de la cause de l'obstruction.

Examens

L'imagerie sert à l'identification du site et de l'obstacle ainsi qu'à l'évaluation de la fonction du rein touché, qui est fondée également sur le taux de créatinine sérique.

- *Imagerie.* L'échographie est le premier examen, mais la TDM spiralée est plus sensible pour la détection de calculs et des détails de l'obstruction. L'urographie d'excrétion repère le site de l'obstruction et montre un aspect caractéristique, un néphrogramme retardé ; le côté touché devient plus dense plus tard que le côté non obstrué.
- *Etudes radio-isotopiques.* Elles ne sont d'aucune utilité en cas d'obstruction aiguë, mais peuvent aider en cas d'obstruction de longue date, pour différencier une véritable uropathie obstructive d'une rétention du traceur dans un système pyélocaliciel non obstructif, trop ample et de basse pression.
- *Examens supplémentaires.* Une pyélographie rétrograde et antérograde, une cystoscopie et une étude de pression-débit pendant le remplissage de la vessie et la miction peuvent être utiles.

Soins

La chirurgie est le traitement habituel d'une obstruction persistante des voies urinaires. La levée de l'obstacle peut être associée à une diurèse postopératoire profuse, due d'une part à la concentration de sel et d'urée conservés durant l'obstruction, et d'autre part à la déficience rénale de concentration. Dans certains cas, l'allégement définitif de l'obstruction n'est pas possible et une dérivation urinaire peut être nécessaire. À cet effet, on peut recourir à un cathéter urétral, à une endoprothèse ou à une anastomose iléale.

Insuffisance rénale aiguë/lésion rénale aiguë

L'insuffisance rénale est non seulement une défaillance de la fonction d'excrétion rénale à la suite de la réduction du DFG, mais aussi une altération, à des degrés divers, d'autres fonctions : la production de l'érythropoïétine et l'hydroxylation de la vitamine D sont diminuées; la régulation des équilibres acidobasique et hydroélectrolytique est perturbée et la pression artérielle est élevée.

Définition

Le terme « lésion rénale aiguë » (LRA) a remplacé celui d'insuffisance rénale aiguë. Une LRA est une augmentation brusque et soutenue du taux sérique d'urée et de créatinine due à un déclin rapide du DFG conduisant à la perte de l'homéostasie normale de l'eau et des solutés. Une LRA est généralement, mais pas toujours, réversible ou autolimitée. En revanche, la MRC implique une insuffisance rénale qui se prolonge et, en général, s'aggrave avec le temps. Il existe des critères universels pour le diagnostic de LRA avec trois niveaux de dysfonctionnement rénal croissant et deux issues (tableau 9.10).

Classification

L'insuffisance rénale entraîne une réduction de l'excrétion des déchets azotés, dont l'urée est le métabolite le plus souvent dosé. Une concentration sérique élevée (urémie) est classée comme : 1) prérénale, 2) rénale (intrinsèque) ou 3) postrénale. Cette classification permet au clinicien d'envisager systématiquement les causes à des fins diagnostiques et thérapeutiques. Une LRA peut aussi résulter d'une combinaison de ces facteurs; c'est le cas par exemple pour une LRA postopératoire, dans laquelle la déplétion hydrique (prérénale), une infection systémique et des effets néphrotoxiques de certains médicaments (rénale) peuvent tous intervenir. Une lésion aiguë peut aussi compliquer une MRC (« aiguë-sur-chronique »).

Insuffisance prérénale

La perfusion sanguine des reins est altérée en raison d'une ou de plusieurs causes : hypovolémie, hypotension, insuffisance cardiaque ou maladie vasculaire limitant le flux sanguin. Par un processus d'autorégulation, le rein est normalement en mesure de maintenir la filtration glomérulaire en dépit de grandes variations dans la pression de perfusion rénale et dans la volémie. Le maintien d'un DFG normal face à une pression systémique diminuée dépend de la production intrarénale de prostaglandines et de l'angiotensine II. Cependant, en cas hypovolémie profonde ou prolongée, finalement la filtration glomérulaire chute; c'est ce que l'on appelle une « insuffisance prérénale ». Les médicaments qui perturbent l'autorégulation rénale, comme les inhibiteurs de l'ECA et les AINS, favorisent le développement d'une insuffisance rénale fonctionnelle.

Tableau 9.10. Classification RIFLE* des lésions rénales aiguës (LRA)

Stade	Critères fondés sur la créatinine sérique	Critères fondés sur le débit urinaire
Risque	↑ CrS jusqu'à ≥ 1,5 × la base	< 0,5 ml/kg/h ≥ 6 h
Lésion	↑ CrS ≥ 2 × la base	< 0,5 ml/kg/h ≥ 12 h
Insuffisance	↑ CrS ≥ 3 × la base *ou* CrS ≥ 350 µmol/l avec une augmentation aiguë ≥ 40 µmol/l	< 0,3 ml/kg/h ≥ 24 h
Perte	LRA persistante > 4 semaines	
IRT	Insuffisance rénale persistante > 3 mois	

* RIFLE : *risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease.*
CrS : créatinine sérique; IRT : insuffisance rénale terminale.
- La CrS de base est la créatinémie mesurée 1 semaine auparavant.
- Quand la CrS de base n'est pas connue et en l'absence d'antécédents de maladie rénale chronique, il faut calculer une CrS de base en utilisant l'équation MDRD (*modification of the diet in renal disease*) qui sert à l'évaluation de la fonction rénale et qui repose sur un taux de filtration glomérulaire supposé de 75 ml/min/1,73 m^2.
- Un seul critère (CrS ou débit urinaire) doit être rempli pour qu'un stade puisse être attribué.
- La LRA devrait être à la fois brutale (en 1 à 7 jours) et soutenue (plus de 24 heures).

L'urémie prérénale est caractérisée au début par l'absence de dommages structurels et sa réversibilité rapide une fois la perfusion rénale rétablie. Cependant, toutes les causes d'urémie prérénale peuvent, si elles persistent, conduire à des lésions ischémiques tubulaires (LRA intrinsèque ischémique) qui retardent la récupération.

Certains critères peuvent différencier les causes prérénales des causes intrinsèques (tableau 9.11).

- *La densité et l'osmolalité urinaires* sont des mesures faciles de la capacité de concentration, mais ne sont pas fiables en présence de glycosurie ou d'autres substances osmotiquement actives dans l'urine.
- *Le taux urinaire* de *sodium* est faible si la réabsorption tubulaire est forte, mais il peut être amplifié par les diurétiques ou la dopamine.
- *L'excrétion fractionnelle de sodium* (FE_{Na}), la clairance de sodium rapportée à la clairance de la créatinine, augmente la fiabilité de cet indice, mais peut rester faible dans certaines maladies rénales intrinsèques, y compris la néphropathie par produit de contraste ou par myoglobinurie.

Les indices urinaires ne séparent pas complètement les deux types d'affection et ne remplacent pas une évaluation clinique attentive.

Soins

Une insuffisance rénale fonctionnelle due à une hypovolémie ou à une hypotension doit être traitée par un apport rapide du fluide approprié (par exemple du sang dans le cas de choc posthémorragique, ou des cristalloïdes dans le cas de vomissement, de diarrhée ou de polyurie) afin que le développement d'une lésion rénale ischémique suivie de LRA soit évité. Dans certains cas, par exemple chez un patient très malade, le remplacement du volume est guidé par la mesure de la pression veineuse centrale (PVC) (voir chap. 12). En cas d'insuffisance prérénale vraie, la production d'urine devrait augmenter avec la perfusion. Si le processus est lié à une insuffisance cardiaque ou à une occlusion de la vascularisation rénale, le traitement est celui de la cause sous-jacente.

Urémie postrénale

Une urémie postrénale survient lorsque les deux voies d'excrétion urinaire sont obstruées ou lorsqu'une seule voie l'est chez un patient avec un seul rein fonctionnel. Elle est habituellement rapidement corrigée si l'obstruction est levée. Chez tous les patients atteints de LRA, on doit rechercher des signes d'obstruction : reins et vessie palpables, hypertrophie prostatique au toucher rectal, masses pelviennes à l'examen vaginal. Une échographie rénale peut montrer une hydronéphrose et des uretères dilatés. Une obstruction à la sortie de la vessie peut être écartée par rinçage d'un cathéter en place ou l'insertion d'un cathéter urétral, qui devra être enlevé, sauf si un grand volume d'urine a été éliminé. L'obstruction est habituellement levée par une mesure temporaire, par exemple un cathétérisme urétral ou sus-pubien, éventuellement par néphrostomie percutanée, jusqu'à ce que le traitement définitif de la lésion obstructive puisse être entrepris.

Urémie aiguë due à une maladie du parenchyme rénal

La cause la plus fréquente est une nécrose tubulaire aiguë à la suite d'une ischémie rénale ou de l'effet direct de toxines rénales (tableau 9.12).

Tableau 9.11. Critères de distinction entre les causes prérénales et intrinsèques d'insuffisance rénale

	Prérénale	Intrinsèque
Densité urinaire	> 1,020	< 1,010
Osmolalité urinaire (mOsm/kg)	> 500	< 350
Sodium urinaire (mmol/l)	< 20	> 40
Excrétion fractionnée du sodium (FE_{Na})	< 1 %	> 1 %

FE_{Na} = [sodium] urinaire × [créatinine] plasmatique ÷ [sodium] plasmatique × [créatinine] urinaire × 100, où [ ] est la concentration.

Tableau 9.12. Certaines causes de nécrose tubulaire aiguë

Hémorragie
Brûlures
Diarrhée et vomissements, perte de liquide par des fistules
Pancréatite aiguë
Diurétiques
Infarctus du myocarde
Insuffisance cardiaque congestive
Choc endotoxinique
Morsure de serpent
Myoglobinémie
Hémoglobinémie (due à une hémolyse, par exemple dans le paludisme à falciparum, la fièvre bilieuse)
Syndrome hépatorénal
Agents de contraste radiologiques
Médicaments, par exemple aminosides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, dérivés du platine
Décollement placentaire
Prééclampsie et éclampsie

Les maladies affectant le tissu interstitiel (hypersensibilité médicamenteuse, infections), la vascularisation rénale (vasculite, hypertension accélérée, embole de cholestérol, syndrome urémique hémolytique, purpura thrombotique thrombopénique) et une glomérulonéphrite aiguë peuvent également être impliquées.

Caractéristiques cliniques et biochimiques

Les premiers stades de LRA sont souvent totalement asymptomatiques. Ce n'est pas l'accumulation d'urée elle-même qui provoque des symptômes, mais une combinaison de plusieurs anomalies métaboliques.

- *Modification du volume urinaire.* Une oligurie survient généralement aux premiers stades. La fonction rénale se rétablit habituellement après 7 à 21 jours, et durant la phase de récupération, qui peut durer quelques semaines, une grande quantité d'urine diluée est souvent évacuée.
- *Anomalies biochimiques.* Elles comprennent une hyperkaliémie, une acidose métabolique (sauf si des ions hydrogène sont perdus par des vomissements ou une aspiration du contenu gastrique), une hyponatrémie (due à une surcharge hydrique si le patient a continué à boire après le début de l'oligurie ou due à l'administration de glucose à 5 %), une hypocalcémie due à une moindre production rénale de 1,25 dihydroxycholécalciférol et une hyperphosphatémie due à la rétention de phosphate.
- *Symptômes.* L'urémie se manifeste par de la faiblesse, de la fatigue, de l'anorexie, des nausées et vomissements, suivis de confusion mentale, convulsions et coma. Il peut y avoir du prurit et des ecchymoses. L'essoufflement peut être dû à une combinaison d'anémie et d'œdème pulmonaire secondaire à une surcharge volémique. Une urémie grave non traitée peut se compliquer de péricardite avec épanchement et même tamponnade. L'altération de la fonction plaquettaire explique les ecchymoses et les saignements gastro-intestinaux. En raison de la suppression immunitaire, les patients sont sensibles aux infections.

Examens en cas d'urgence urémique

Il convient de répondre à trois questions.

1. S'agit-il d'une urémie aiguë ou chronique ?
2. Quel est le degré d'insuffisance rénale ? Il faut obtenir des valeurs de référence afin que la réponse au traitement puisse être suivie ; c'est pourquoi il faut doser l'urée et la créatinine sériques.
3. La LRA est-elle prérénale, rénale ou postrénale ? Il faut alors déterminer la cause sous-jacente de sorte que le traitement spécifique (par exemple une immunosuppression intensive dans la granulomatose de Wegener) puisse être instauré le plus tôt possible afin d'éviter l'évolution vers une insuffisance rénale irréversible.

Examens

- L'hémogramme peut révéler une anémie qui, si elle est accompagnée d'une vitesse de sédimentation (VS) très accélérée, peut avoir comme cause sous-jacente soit un myélome, soit une vasculite.

- Les cultures d'urine et de sang permettront d'exclure une infection.
- Les bandelettes urinaires et la microscopie de l'urine, en révélant une hématurie, des cylindres érythrocytaires et une protéinurie, pourront suggérer une glomérulonéphrite (voir plus haut).
- Les électrolytes urinaires (tableau 9.11) peuvent aider à exclure une cause prérénale importante de LRA.
- Calcium, phosphate et acide urique sériques.
- Une échographie rénale exclut l'obstruction et donne une évaluation de la taille des reins; la TDM est utile pour le diagnostic de fibrose rétropéritonéale et de quelques autres causes d'obstruction urinaire, et peut également montrer des cicatrices corticales.
- Les examens histologiques d'une biopsie rénale sont nécessaires chez tous les patients atteints de LRA inexpliquée avec des reins de taille normale.
- Examens en option (selon les cas) :

– électrophorèse des protéines sériques pour le myélome;

– autoanticorps sériques, ANCA et complément;

– des anticorps contre les virus des hépatites B et C et le VIH peuvent suggérer une polyartérite (VHB), une cryoglobulinémie (VHC) ou le VIH comme cause de la LRA.

Soins

Le meilleur traitement d'une LRA est la prévention, par exemple en optimisant l'équilibre des fluides chez les patients hospitalisés et l'expansion volémique (0,9 % de chlorure de sodium à 1 ml/kg/h pendant 12 heures avant l'intervention et plusieurs heures après) chez les patients insuffisants rénaux (DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m^2) soumis à des examens radiologiques avec produit de contraste. L'encadré 9.1 résume les principes de prise en charge d'une LRA établie. Chez tous les patients, une hypovolémie (prérénale) et une obstruction (postrénale) doivent être exclues comme facteurs contribuant à la LRA. La dialyse et l'hémofiltration sont parfois nécessaires; elles n'accélèrent pas la récupération, mais permettent aux patients d'attendre le traitement de la cause sous-jacente ou qu'il y ait une amélioration spontanée de la fonction rénale. Le tableau 9.13 énumère les indications de la dialyse. Le choix de l'hémodialyse, de l'hémofiltration ou de la dialyse péritonéale (voir plus loin) dépend des moyens disponibles et des facteurs cliniques.

ENCADRÉ 9.1 – URGENCE

Principes de la prise en charge des patients atteints de lésion rénale aiguë

Réanimation d'urgence
Pour éviter la mort par hyperkaliémie ou œdème pulmonaire.

Établir l'étiologie et traiter la cause sous-jacente
- Antécédents personnels et familiaux, maladie systémique, prise de médicaments néphrotoxiques
- L'examen comprend l'évaluation de l'état hémodynamique, une palpation abdominale et pelvienne et un toucher rectal
- Les examens peuvent inclure un cathétérisme vésical ou un rinçage du cathéter en place pour exclure une obstruction

Prévenir des lésions rénales supplémentaires
Détection précoce de toute infection et traitement immédiat par antibiotiques. Éviter l'hypovolémie, les médicaments néphrotoxiques, les AINS et les inhibiteurs de l'ECA.

Traiter l'insuffisance rénale établie
- Demander conseil à un néphrologue
- Une fois que l'équilibre liquidien a été corrigé, l'apport quotidien en liquide doit être égal au liquide perdu le jour précédent, plus les pertes insensibles (environ 500 ml)
- Alimentation – la nutrition entérique est préférable à la voie parentérale. Le sodium et le potassium sont limités
- Attention aux soins infirmiers; par exemple il faut prévenir les escarres
- Les doses des médicaments qui sont excrétés par les reins doivent être ajustées et, le cas échéant, leur taux sérique contrôlé (se reporter aux recommandations du formulaire national)
- Suivi journalier : biochimie sérique et, pour l'évaluation des changements d'équilibre liquidien, mesure des volumes entrants et sortants avec pesées du patient
- Faire le point fréquemment sur la nécessité d'une dialyse

Veiller à l'équilibre hydroélectrolytique pendant la phase de récupération
De grands volumes d'urine diluée peuvent être éliminés avant que les reins ne récupèrent leur capacité de concentration.

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine.

Tableau 9.13. Indications pour la dialyse et/ou l'hémofiltration en cas de lésion rénale aiguë (LRA)

Urémie progressive avec encéphalopathie ou péricardite
Altération biochimique grave, surtout en cas de tendance à la hausse chez un patient soit oligurique, soit hypercatabolique
Hyperkaliémie non contrôlée par des mesures conservatrices
Œdème pulmonaire
Acidose métabolique grave : pH < 7,1
Pour l'élimination d'un médicament responsable de la LRA, par exemple gentamicine, lithium, surdosage d'aspirine important

Pronostic

Cela dépend de la cause sous-jacente. La raison la plus fréquente d'un décès est une septicémie à la suite de l'affaiblissement des défenses immunitaires (lié à l'urémie et à la malnutrition), mais aussi de l'instrumentation (dialyse, cathéters urinaires et lignes vasculaires). Chez ceux qui survivent, la fonction rénale commence habituellement à récupérer après 1 à 3 semaines. Chez quelques patients, la LRA est irréversible probablement en raison d'une nécrose corticale qui, contrairement aux tubules qui se régénèrent, guérit avec la formation de tissu cicatriciel.

Néphropathie chronique

Une IRC implique une déficience de la fonction rénale de longue durée et habituellement progressive. Elle est définie sur la base de signes persistants (> 3 mois) de lésions rénales (protéinurie, hématurie, ou anomalie anatomique) et/ou d'altération du DFG (tableau 9.14). Les patients à risque d'insuffisance rénale chronique, par exemple atteints de diabète ou d'hypertension, devraient être régulièrement suivis en vue du dépistage de la maladie à son début.

Tableau 9.15. Causes des maladies rénales chroniques

Maladies congénitales et héréditaires
Maladie polykystique des reins (formes adultes et infantiles)
Sclérose tubéreuse de Bourneville
Uropathie obstructive congénitale
Autres causes rares
Maladie glomérulaire
Glomérulonéphrites primitives
Maladie glomérulaire secondaire, par exemple diabète sucré, amylose, lupus érythémateux disséminé
Maladies vasculaires
Néphrosclérose hypertensive (commun chez les Africains noirs)
Maladie rénovasculaire
Vasculite des petits et moyens vaisseaux
Maladie tubulo-interstitielle
Voir le texte, plus haut
Obstruction des voies urinaires
Causes d'obstruction chronique

Étiologie

Les causes de l'IRC varient selon la zone géographique, le groupe racial et l'âge. Le diabète, l'hypertension et l'athérosclérose des artères rénales sont les causes les plus communes dans les pays européens (tableau 9.15). Dans certaines parties du Moyen-Orient, la schistosomiase est une cause fréquente due à l'obstruction des voies urinaires par une sténose urétérovésicale. Indépendamment de la cause sous-jacente, chez certaines personnes, une fibrose des structures restantes, tubules,

Tableau 9.14. Classification des maladies rénales chroniques

Test	Méthode de mesure	Définition
DFG altéré	Formules fondées sur la CrS	DFGe < 60 ml/min/1,73 m^2
Protéinurie	Echantillon d'urine du matin	RAC ≥ 30 mg/mmol ou RPC ≥ 50 mg/mmol
Hématurie	Analyse d'urine par bandelette	> 1 + et causes urologiques exclues

CrS : créatinine sérique ; DFGe : taux de filtration glomérulaire estimé ; RAC : rapport albuminurie/créatininurie ; RPC : rapport protéinurie/créatininurie.

glomérules et petits vaisseaux, envahit les reins et altère ainsi progressivement la fonction rénale.

Caractéristiques cliniques et examens

Les premiers stades de l'insuffisance rénale sont souvent totalement asymptomatiques. Avec la baisse du DFG et l'augmentation associée de l'urée et de la créatinine, les symptômes et signes décrits ci-dessous se manifestent. Les métabolites réellement impliqués dans la genèse de plusieurs de ces caractéristiques cliniques ne sont pas connus (fig. 9.6). Les examens sont similaires à ceux d'une LRA (voir plus haut).

L'*anémie* est principalement due à la production moindre d'érythropoïétine par le rein malade. Une réduction de la survie des globules rouges, les pertes de sang accrues (intestinales, dues à l'hémodialyse et aux prélèvements répétés) et les carences alimentaires en fer et folate y contribuent également.

L'*ostéodystrophie rénale* englobe les différentes formes de maladie osseuse qui se développent au cours d'une IRC : ostéomalacie, ostéoporose, ostéosclérose, hyperparathyroïdie secondaire et tertiaire. Une rétention rénale des phosphates et la production moindre de 1,25-dihydroxyvitamine D (forme active de la vitamine D) conduisent à une baisse de la concentration du calcium sérique et donc à une augmentation compensatoire de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne (PTH). Un excès soutenu de PTH entraîne la décalcification du squelette, avec les caractéristiques radiologiques classiques décrites à la figure 9.7. L'ostéosclérose (durcissement des os) pourrait aussi être une conséquence de l'hyperparathyroïdie.

Les *complications neurologiques* surviennent chez presque tous les patients atteints d'IRC grave et sont corrigées par la dialyse. Une polyneuropathie se manifeste par des paresthésies périphériques et une sensation de faiblesse. Une dysautonomie est responsable d'hypotension orthostatique et de

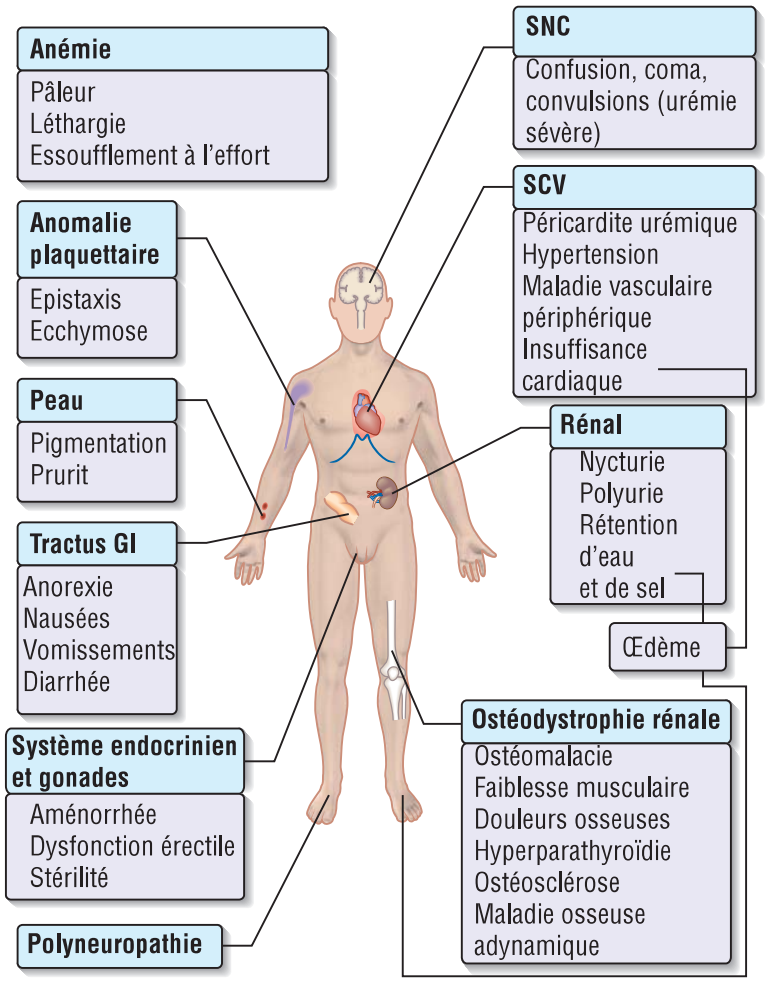


Figure 9.6. Signes et symptômes de la maladie rénale chronique.
Un œdème peut être dû à une combinaison de rétention rénale primitive d'eau et de sel et d'insuffisance cardiaque.
GI : gastro-intestinal ; SNC : système nerveux central ; SCV : système cardiovasculaire.

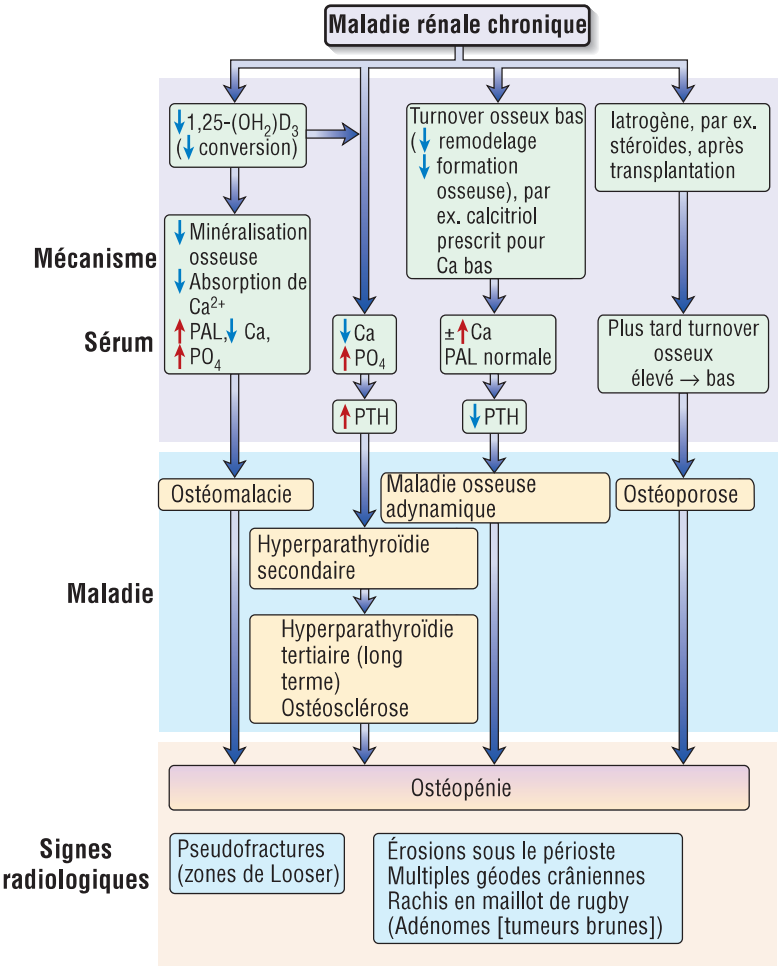


Figure 9.7. Ostéodystrophie rénale.
Pathogénie et caractéristiques radiologiques de la maladie osseuse rénale. PAL : phosphatase alcaline.

perturbations de la motilité gastro-intestinale. Les cas avancés d'urémie (urée > 50 à 60 mmol/l) se compliquent de dépression de la fonction cérébrale, de tics myocloniques et de convulsions. La compression du nerf médian dans le canal carpien est fréquente ; elle est habituellement causée par l'amylose liée à la β2-microglobuline, une complication de la dialyse.

Les *maladies cardiovasculaires*, en particulier l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, la mort cardiaque subite et les AVC, sont responsables de la plupart des décès en cas d'IRC. Cela s'explique par l'augmentation de la fréquence d'hypertension, de dyslipidémie et de calcification vasculaire. La maladie rénale entraîne également une forme de cardiomyopathie avec dysfonctionnement systolique et diastolique. Une péricardite et un épanchement péricardique se développent en cas d'urémie grave.

Les *autres complications* sont : risque accru d'ulcère gastroduodénal, pancréatite aiguë, hyperuricémie, dysfonction érectile et incidence accrue de cancer.

Différencier une LRA d'une IRC

La distinction entre une LRA et une IRC dépend des antécédents, de la durée des symptômes, des analyses urinaires antérieures ou des dosages de la créatinine sérique. Une anémie normochrome, de petits reins à l'échographie et la présence d'une ostéodystrophie rénale suggèrent un processus chronique.

Soins

Les objectifs du traitement sont :

- traiter spécifiquement la cause sous-jacente à la maladie rénale, par exemple des immunosuppresseurs pour les vasculites et un contrôle métabolique étroit en cas de diabète ;
- ralentir la détérioration de la fonction rénale (rénoprotection) ;
- réduire le risque cardiovasculaire ;
- traiter les complications, par exemple l'anémie ;
- ajuster la dose des médicaments prescrits en fonction des recommandations du RCP.

Rénoprotection

Le but du traitement est de maintenir la pression artérielle à moins de 120/80 mmHg et de maintenir une concentration des protéines urinaires à moins de 0,3 g/24 heures. Un contrôle approprié de la pression artérielle peut ralentir le déclin de la fonction rénale.

Les patients atteints d'IRC et dont la protéinurie > 1 g/24 heures devraient recevoir :

- un inhibiteur de l'ECA, avec augmentation jusqu'à la dose maximale ;
- un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine si les objectifs ne sont pas atteints ; dans le diabète, commencer par un antagoniste du récepteur de l'angiotensine ;
- un diurétique pour éviter une hyperkaliémie et contribuer au contrôle de l'hypertension artérielle ;
- un bloqueur des canaux calciques (vérapamil ou diltiazem) si les objectifs ne sont pas atteints.

Réduire le risque cardiovasculaire

- Contrôle optimal de la PA et de la protéinurie (comme ci-dessus).
- Statines pour réduire le cholestérol à < 4,5 mmol/l.
- Arrêt du tabagisme.
- Optimiser le contrôle du diabète, HbA1c < 7 %.
- Régime normal en teneur protéique (0,8 à 1 g de poids corporel/kg/jour)

Correction de complications

- *Hyperkaliémie.* Elle répond souvent à une restriction de l'apport alimentaire de potassium. Les médicaments qui causent la rétention de potassium doivent être arrêtés. Parfois, il est nécessaire de prescrire des résines échangeuses d'ions pour retenir le potassium dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement d'urgence d'une hyperkaliémie grave est décrit dans l'encadré 8.2.
- *Calcium et phosphate.* L'hyperphosphatémie est traitée par restriction du phosphate alimentaire et l'administration par voie orale d'agents liant le phosphate comme le carbonate de calcium (contre-indiqué en cas d'hypercalcémie ou d'hypercalcinurie), le sevelamer ou le carbonate de lanthane. Le taux de calcium sérique doit être maintenu dans la fourchette normale grâce à l'utilisation d'analogues synthétiques de la vitamine D comme le 1 α-cholécalciférol ou le métabolite de la vitamine D la 1,25-dihydroxyvitamine D3 (1,25-(OH)2D3).
- *Anémie.* La carence en fer est fréquente chez les patients atteints d'IRC et doit être traitée. L'érythropoïétine humaine recombinante est un traitement efficace, mais coûteux. Elle est administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse trois fois par semaine. Le taux cible de l'Hb est 11 à 12 g/dl ; l'absence de réponse peut être la conséquence d'une carence en fer ou en folate, de saignements, d'un cancer ou d'une infection. Les effets secondaires de l'érythropoïétine peuvent être l'hypertension et, rarement, une encéphalopathie avec convulsions.
- *Acidose.* Une acidose systémique accompagne le déclin de la fonction rénale et peut contribuer à l'augmentation de la kaliémie et causer de la dyspnée et de la léthargie. Le traitement est du bicarbonate de sodium par voie orale (4,8 g ou 57 mmol par jour).
- *Infections.* Les patients atteints d'IRC courent un risque accru d'infections qui peuvent être fatales. Ils doivent être vaccinés contre la grippe et les pneumocoques.

Appel à un néphrologue

La plupart des patients atteints d'IRC sont traités dans les services de soins primaires et ne nécessitent pas, au départ, l'intervention d'un néphrologue. On ne fera appel à lui que s'il est nécessaire de pousser plus avant les examens, d'instaurer un traitement complexe ou parce que le recours à la dialyse paraît probable (tableau 9.16).

Thérapie de remplacement rénal

Dialyse

Les « toxines urémiques » sont efficacement éliminées du sang par leur diffusion à travers une membrane semi-perméable vers le liquide de dialyse moins concentré (fig. 9.8). Le gradient est maintenu par remplacement du liquide de dialyse utilisé avec une solution fraîche. En hémodialyse, le sang, en circulation extracorporelle, est séparé du liquide de dialyse par une membrane artificielle semi-perméable. En dialyse péritonéale, le

Tableau 9.16. Indications de consultation d'un néphrologue pour un patient atteint d'insuffisance rénale chronique (IRC)

Groupe de patients	Évaluation
IRC grave	DFG < 30 ml/min/1,73 m²
Détérioration rapide de la fonction rénale	Chute du DFGe > 5 ml/min en 1 an ou > 10 ml/min/an en 5 ans
Taux plus élevés de protéinurie	RAC ≥ 70 mg/ mmol ou RPC ≥ 100 mg/ mmol
Protéinurie et hématurie	Protéinurie + sang ≥ + 1 sur bandelette urinaire
Hypertension artérielle mal contrôlée	Malgré l'utilisation de quatre médicaments antihypertenseurs
Cause rare ou génétique d'IRC	

RAC : rapport albuminurie/créatininurie ; RPC : rapport protéinurie/créatininurie.

péritoine sert de membrane semi-perméable et le liquide de dialyse est instillé dans la cavité péritonéale.

Hémodialyse

Une dialyse efficace nécessite un débit sanguin d'au moins 200 ml/min ; pour y parvenir, il faut établir chirurgicalement une fistule artérioveineuse, en général dans l'avant-bras. Ce site permanent facilite l'insertion des aiguilles. Un adulte de taille moyenne nécessite généralement 4 à 5 heures d'hémodialyse trois fois par semaine ; celle-ci peut être effectuée à l'hôpital ou à domicile. Comme le contact du sang avec des surfaces étrangères déclenche la coagulation, tous les patients sont mis sous traitement anticoagulant pendant le traitement, en général avec de l'héparine. La complication aiguë la plus commune est l'hypotension, causée en partie par l'élimination excessive de liquide extracellulaire.

Dialyse péritonéale

Un tube permanent (cathéter de Tenckoff) est placé dans la cavité péritonéale par un tunnel sous-cutané. Les sacs de dialysat sont connectés par un cathéter stérile, sans contact manuel, et le liquide coule dans la cavité péritonéale. L'urée, la créatinine, le phosphate et d'autres toxines urémiques passent dans le dialysat en suivant leur gradient de concentration, puis le dialysat est recueilli. En dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA), 1,5 à 3 l de dialysat sont introduits et sont remplacés trois à cinq fois par jour. Une péritonite bactérienne, souvent à *Staphylococcus epidermidis*, est la complication grave la plus courante Le traitement est une antibiothérapie appropriée, souvent administrée par voie intrapéritonéale.

Hémofiltration

L'hémofiltration implique l'élimination de l'eau du plasma et de ses constituants dissous (par exemple Na^+, K^+, urée, phosphates) et son remplacement par une solution de la composition biochimique souhaitée. Le procédé utilise une membrane très

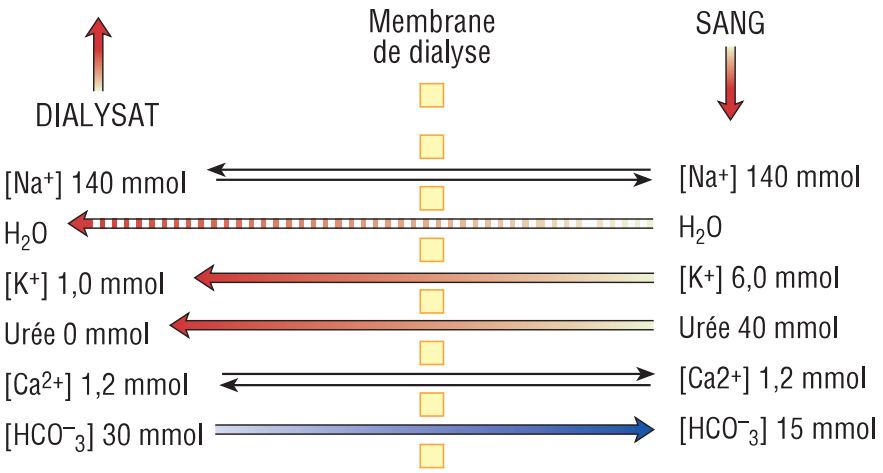


Figure 9.8. Principe de l'hémodialyse.

perméable, qui permet le retrait de grandes quantités de liquide et de solutés (fig. 9.9). Celle-ci est utilisée principalement en soins intensifs dans le traitement de l'LRA.

Complications à long terme de toute dialyse

Les maladies cardiovasculaires (comme une conséquence d'athérome) et une septicémie sont les principales causes de décès chez les patients dialysés à long terme. Les causes de septicémie fatale sont une péritonite compliquant la dialyse péritonéale et une infection à *S. aureus* (notamment une endocardite) des dispositifs maintenus à demeure pour l'hémodialyse. L'amylose est le résultat de l'accumulation et de la polymérisation de la β_2-microglobuline. Ce composant de l'antigène leucocytaire humain (HLA), présent sur la membrane de la plupart des cellules, est normalement éliminé par les reins, mais n'est pas éliminé par les membranes de dialyse. Ces dépôts sont responsables du syndrome du canal carpien et de douleurs articulaires, notamment scapulaires.

Transplantation

Une transplantation rénale réussie offre la possibilité d'une réhabilitation complète ; elle constitue le traitement de choix pour la plupart des patients arrivés au stade terminal de l'insuffisance rénale. Dans les meilleurs centres, la survie du greffon est de 80 % à 10 ans. Les reins sont obtenus à partir de cadavres ou, moins fréquemment, d'un donneur vivant, par exemple un proche parent. Le donneur doit être ABO compatible, et une compatibilité HLA augmente les chances de succès. Le rein du donneur est placé dans la fosse iliaque et anastomosé aux vaisseaux iliaques du receveur ; l'uretère du donneur est connecté à la vessie du receveur.

Un traitement immunosuppresseur à long terme est nécessaire (sauf si le donneur est un jumeau vrai, c'est-à-dire génétiquement identique) pour réduire l'incidence du rejet de greffe. Ce traitement comprend les corticoïdes, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil et la ciclosporine ou le tacrolimus. Les anticorps monoclonaux et polyclonaux tels que les globulines antilymphocytaires et antithymocytaires ou le basiliximab et le daclizumab sont des immunosuppresseurs puissants, utilisés chez des patients sélectionnés. Les complications de la transplantation rénale et de l'immunosuppression sont notamment les infections opportunistes (par exemple à *Pneumocystis carinii*), l'hypertension, le développement de tumeurs (cancers cutanés et lymphomes) et, parfois, la récurrence de la maladie rénale (syndrome de Goodpasture).

Maladie rénale kystique

Kystes rénaux solitaires ou multiples

Les kystes rénaux sont fréquents, surtout avec l'âge. Ils sont généralement asymptomatiques et de découverte fortuite à l'échographie réalisée pour une autre raison. Parfois, ils peuvent causer des douleurs et/ou une hématurie.

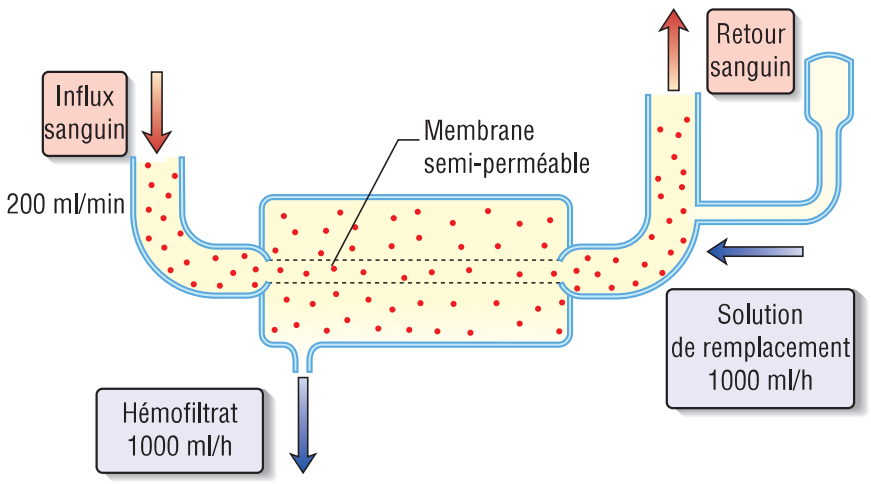


Figure 9.9. Principes de l'hémofiltration.

Maladie rénale polykystique autosomique dominante

La polykystose rénale type dominant (PKD) est la plus fréquente (1/1000) des maladies héréditaires monogéniques du rein. Elle se caractérise par l'apparition lente et progressive de kystes dans les deux reins. Les kystes augmentent de taille avec l'âge, ce qui agrandit les reins, mais détruit les tissus rénaux normaux, avec perte progressive de la fonction rénale. La plupart des cas sont dus à une mutation dans le gène *PKD1* (bras court du chromosome 16), qui code une protéine, la polycystine-1, qui est ancrée dans la membrane cellulaire et qui régule le développement tubulaire et vasculaire dans les reins et autres organes. Un deuxième gène, *PKD2*, sur le chromosome 4, est impliqué dans les cas restants.

Caractéristiques cliniques

La maladie se présente à tout âge après la deuxième décennie. Les caractéristiques cliniques sont les suivantes.

- Une lombalgie aiguë peut être causée par une hémorragie, une infection du kyste ou la formation de lithiase urinaire, le plus souvent composée d'acide urique.
- L'augmentation de volume des reins peut être responsable de gêne abdominale.
- L'IRC cause l'hypertension.
- Une insuffisance rénale progressive atteignant un stade terminal se développe chez environ 50 % des patients de 50 à 60 ans.
- La PKD peut s'accompagner de kystes hépatiques (généralement asymptomatiques), rarement de kystes du pancréas, de la rate, des ovaires et d'autres organes.
- Une hémorragie subarachnoïdienne peut survenir par rupture d'anévrismes intracrâniens, qui sont plus fréquents en cas de PKD.
- Environ 20 % des patients auront un prolapsus de la valve mitrale.

Diagnostic

L'examen clinique révèle souvent de gros reins irréguliers, une hypertension, et éventuellement une hépatomégalie. Un diagnostic définitif est établi par l'échographie. Chez les adultes ayant une histoire familiale, les critères de diagnostic sont au moins deux kystes rénaux chez les patients âgés de < 30 ans, deux kystes dans chaque rein chez ceux de 30 à 59 ans et quatre kystes dans chaque rein après plus de 60 ans.

Soins

Aucun traitement ne s'est révélé capable de ralentir la progression de la maladie ou de diminuer la taille des kystes. La pression artérielle doit être soigneusement contrôlée et l'évolution de la maladie suivie par dosages réguliers de la créatinine sérique. Beaucoup de ces patients auront finalement besoin de dialyse ou d'une transplantation. Les enfants et la fratrie des patients atteints de PKD devraient être soumis au dépistage par échographie rénale dès l'âge de 20 ans.

Reins à médullaire spongieuse

Cette affection rare est caractérisée par une dilatation des canaux collecteurs dans les papilles, avec parfois formation de kystes, la zone médullaire prenant un aspect spongieux dans les cas graves. Comme de petits calculs se forment dans les kystes, une colique néphrétique, ou une hématurie, est souvent la première manifestation. Chez 20 % des patients, on trouve une hypercalciurie ou une acidose tubulaire rénale (voir chap. 8). La fonction rénale est généralement bien conservée. Le diagnostic est fondé sur l'urographie excrétrice.

Tumeurs du rein et des voies urogénitales

Carcinome rénal

Les carcinomes à cellules rénales sont les tumeurs rénales les plus fréquentes chez les adultes. L'âge moyen est de 55 ans, avec un rapport homme/femme de 2/1. Ils se développent à partir de l'épithélium tubulaire proximal et peuvent être solitaires, multiples et parfois bilatéraux.

Caractéristiques cliniques

Une hématurie, une lombalgie et une masse dans le flanc sont les manifestations les plus com-

munes. Les autres signes sont généraux : malaise, perte de poids et fièvre. Des varicocèles se développent dans le scrotum du côté gauche si la tumeur rénale obstrue la veine gonadique là où elle pénètre dans la veine rénale. Dans 25 % des cas, des métastases osseuses, hépatiques et pulmonaires sont déjà présentes dès la première consultation. On peut aussi trouver une anémie ou une polyglobulie et une hypercalcémie.

Examens

- L'échographie permet la distinction entre un simple kyste bénin et un kyste plus complexe ou une tumeur solide.
- La TDM est plus sensible que l'échographie pour détecter une masse rénale et montrer l'implication de la veine rénale ou de la veine cave inférieure. L'IRM est préférable à la TDM pour la stadification de la tumeur.

Un diagnostic présomptif de carcinome rénal est fondé sur les examens d'imagerie chez des patients porteurs d'une masse rénale solide isolée ; ils seront généralement dirigés directement vers la chirurgie (qui fournit le diagnostic histologique et le traitement définitif) sans investigation supplémentaire.

Soins

- *Maladie localisée.* Le traitement préféré est une néphrectomie radicale ; elle est parfois partielle si l'atteinte est bilatérale ou si les fonctions de l'autre rein sont altérées. Chez les patients atteints de comorbidité importante et qui ne toléreraient pas une intervention chirurgicale, on recourt à la cryoablation ou à l'ablation par radiofréquence.
- *Maladie métastatique ou localement avancée.* L'interleukine-2 et l'interféron-α donnent une rémission dans 20 % des cas. Chez les patients qui ne tolèrent pas ou ne répondent pas à ce traitement, on recourt aux thérapies ciblées qui bloquent le facteur de croissance endothélial vasculaire (sunitinib, sorafénib, bévacizumab) ou la voie mTOR (temsirolimus).

Pronostic

Le taux de survie à 5 ans est de 60 à 70 % si la tumeur est limitée au parenchyme rénal, mais il est de moins de 5 % chez ceux qui ont des métastases.

Tumeurs urothéliales

Les calices, les bassinets, les uretères, la vessie et l'urètre sont bordés par un épithélium à cellules transitionnelles. Les tumeurs vésicales sont la forme la plus commune de cancer à cellules transitionnelles. Elles surviennent le plus souvent après l'âge de 40 ans et sont quatre fois plus fréquentes chez les hommes. Les facteurs prédisposant au cancer de la vessie sont :

- le tabagisme ;
- des produits chimiques industriels, par exemple la β-naphtylamine et la benzidine ;
- des médicaments, par exemple la phénacétine et le cyclophosphamide ;
- une inflammation chronique, par exemple la schistosomiase.

Caractéristiques cliniques

Une hématurie (visible ou non visible) indolore est souvent la première manifestation d'un cancer de la vessie, avec parfois des symptômes évocateurs d'infection urinaire (pollakiurie, dysurie) en l'absence de bactériurie. La douleur est habituellement due à une maladie localement avancée ou métastatique, mais peut parfois être causée par la rétention de caillots. Les cancers à cellules transitionnelles du rein et des uretères se manifestent par de l'hématurie et de la douleur dans les flancs.

Examens

Chez tout patient de plus de 40 ans avec hématurie, jusqu'à preuve du contraire, on doit supposer qu'il pourrait avoir une tumeur urothéliale (fig. 9.3).

Soins

Les tumeurs du bassinet et de l'uretère sont traitées par résection rénale et de l'urètre. Le traitement des tumeurs de la vessie dépend du stade ; les options sont la diathermie locale, la résection cystoscopique, la résection de la vessie, la radiothérapie et la chimiothérapie locale et systémique.

Maladies de la prostate

Les maladies courantes de la prostate sont l'hypertrophie bénigne, le cancer et la prostatite. L'antigène prostatique spécifique (PSA) est une glycoprotéine produite par les tissus prostatiques normaux et néoplasiques et sécrétée dans la circulation sanguine. Les taux sériques peuvent être élevés dans chacune de ces affections, mais aussi après un traumatisme du périnée ou une manipulation de la prostate (cystoscopie, biopsie ou chirurgie prostatique). Une concentration sérique de PSA > 4,0 ng/ml est anormale et peut être due à une maladie bénigne ou à un cancer. Cependant, 50 % des hommes ayant un PSA sérique > 10 ng/ml ont un cancer prostatique.

Hypertrophie bénigne de la prostate

Une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) est commune, en particulier après l'âge de 60 ans. Des éléments du tissu glandulaire et conjonctif sont hyperplasiés. L'étiologie n'est pas connue.

Caractéristiques cliniques

La fréquence des mictions, la nycturie, le délai au début de la vidange et les fuites goutte à goutte qui la suivent sont des symptômes communs. Les complications sont une rétention urinaire aiguë ou une incontinence d'engorgement. Le toucher rectal permet la palpation de la prostate lisse et hypertrophiée.

Examens

Le dosage des électrolytes sériques et une échographie rénale sont indiqués afin d'exclure les lésions résultant d'une obstruction rénale. Un cancer de la prostate peut susciter des symptômes similaires. Le PSA sérique peut être élevé en cas de maladie bénigne, mais c'est habituellement une raison pour recourir à un spécialiste, qui jugera de la nécessité d'une biopsie.

Soins

Les patients ne souffrant que de symptômes légers sont soumis à un « suivi vigilant ». Les antagonistes sélectifs des récepteurs α1, comme la tamsulosine, détendent les muscles lisses du col de la vessie et de la prostate, ce qui augmente le débit urinaire et améliore les symptômes d'obstruction. L'inhibiteur de la 5α-réductase, le finastéride, bloque la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone (l'androgène responsable de la croissance prostatique) et constitue une alternative aux α-antagonistes, en particulier chez les hommes dont la prostate est fortement hypertrophiée. Chez les patients en rétention aiguë ou souffrant d'incontinence d'engorgement, il faudra recourir à un cathétérisme urétral ou, si ce n'est pas possible, à un drainage par cathéter sus-pubien. Dans les cas les plus graves, il peut être nécessaire de pratiquer une prostatectomie ou de maintenir un cathéter permanent.

Carcinome de la prostate

L'adénocarcinome prostatique est fréquent ; chez les hommes, il représente 7 % de tous les cancers. Sa fréquence augmente avec l'âge ; elle peut atteindre 80 % chez les hommes âgés de 80 ans et plus. Dans la plupart des cas, ces foyers malins restent dormants.

Caractéristiques cliniques

Dans les pays développés, le diagnostic est posé chez de nombreux patients à la suite d'un dépistage par mesure du taux sérique de PSA, bien que ce ne soit pas largement recommandé (voir plus loin). Le tableau clinique peut être celui d'une obstruction vésicale comme en cas d'hypertrophie bénigne. Parfois, les symptômes sont dus à des métastases, en particulier osseuses. Dans certains cas, le cancer est insoupçonné jusqu'à ce qu'un examen histologique soit effectué sur la pièce de résection après prostatectomie. Au toucher rectal, on peut palper une glande irrégulière et dure.

Examens

Le diagnostic repose sur une échographie prostatique transrectale, un taux de PSA sérique élevé (voir ci-dessus) et une biopsie prostatique transrectale. Si des métastases sont présentes, la PSA sérique est généralement sensiblement plus élevée (> 16 ng/ml). L'IRM endorectale est utilisée pour la stadification locale de la tumeur.

Soins

Une tumeur, si elle est microscopique, fait parfois l'objet uniquement d'une surveillance attentive. Lorsque la maladie est confinée à la glande, le traitement est la prostatectomie radicale ou la radiothérapie, les deux assurant une survie à 5 ans de 80 à 90 %. Le traitement des métastases repose sur la neutralisation des androgènes qui favorisent la croissance de la tumeur. Il consiste alors en une orchidectomie bilatérale et l'administration d'analogues synthétiques de la gonadolibérine, par exemple la goséréline, ou d'antiandrogènes, par exemple l'acétate de cyprotérone.

Dépistage

Le dépistage du cancer de la prostate par mesure annuelle du PSA sérique et toucher rectal permet de réduire la mortalité due au cancer de la prostate, mais le bénéfice est faible et un diagnostic excessif est possible avec les complications liées au traitement. La plupart des grandes organisations médicales dans le monde ne recommandent pas le dépistage du cancer de la prostate.

Tumeur testiculaire

Le cancer du testicule est le cancer le plus fréquent chez les hommes jeunes. Plus de 96 % des tumeurs testiculaires proviennent de cellules germinales. On distingue deux types principaux : les séminomes et les tératomes. L'étiologie est inconnue et le risque de transformation maligne est plus grand en cas de cryptorchidie.

Caractéristiques cliniques

Généralement, l'homme ou un(e) partenaire palpe une masse indolore dans le testicule. Les premiers symptômes peuvent être ceux de métastases pulmonaires provoquant toux et dyspnée, ou ganglionnaires para-aortiques, responsables de douleurs dorsales.

Examens

- L'échographie permet de différencier les masses au sein du testicule et d'autres gonflements intrascrotaux.
- Chez la plupart des hommes atteints de tératome, les marqueurs tumoraux sériques, α-fœtoprotéine (AFP) et/ou sous-unité β de la gonadotrophine chorionique humaine (β-hCG), sont élevés. Ils contribuent au diagnostic ainsi qu'à l'évaluation de la réponse thérapeutique et au suivi des patients. La β-hCG est élevée chez une minorité d'hommes atteints de séminome, et l'AFP n'est pas élevée chez les hommes porteurs d'un séminome pur.
- La stadification repose sur la radiographie et la TDM du thorax, de l'abdomen et du bassin.

Traitement

L'orchidectomie, qui permet une évaluation histologique de la tumeur primaire, assure le contrôle tumoral local. La radiothérapie est réservée aux séminomes dont les métastases sont limitées à la région sous-diaphragmatique. Les tumeurs plus étendues sont traitées par chimiothérapie. Les tératomes métastasés sont également traités par chimiothérapie. Aux hommes qui souhaitent préserver leur fertilité, il faut recommander la congélation de leur sperme avant le traitement.

Incontinence urinaire

Physiologie de la vessie normale

Lors du remplissage de la vessie, deux facteurs agissent pour assurer la continence :

- la faiblesse de la pression intravésicale en raison de l'étirement de la paroi vésicale et la stabilité du muscle de la vessie (détrusor), qui ne se contracte que volontairement ;
- les mécanismes du sphincter du col vésical et des muscles de l'urètre.

Au début de la miction, les sphincters se relâchent par diminution de l'activité sympathique et le détrusor se contracte par augmentation de l'activité parasympathique. Le contrôle général et la coordination de la miction dépendent de centres localisés dans le cortex cérébral et dans le pont.

Incontinence d'effort

L'incontinence est liée à une faiblesse du sphincter, qui peut être d'origine iatrogène chez les hommes (après une prostatectomie) ou la conséquence d'accouchement chez les femmes. Un peu d'urine

s'échappe lorsque la pression intra-abdominale augmente, par exemple à cause de la toux, du rire ou au passage à la position debout. Chez les jeunes femmes, des exercices du plancher pelvien peuvent aider. Chez les femmes ménopausées, l'atrophie urétrale responsable de l'incontinence peut être traitée par des crèmes à base d'estrogènes.

Incontinence par impériosité

Dans l'incontinence par impériosité, le patient ressent un fort besoin d'uriner et peut être incapable de se retenir. La cause habituelle est une instabilité du détrusor, qui affecte le plus souvent les femmes, et dont l'étiologie n'est pas connue. Les cas bénins peuvent répondre à une rééducation vésicale, qui consiste à augmenter progressivement l'intervalle de temps entre les mictions. Les cas plus graves sont traités par des agents anticholinergiques, par exemple l'oxybutynine, qui diminuent l'excitabilité du détrusor. Moins fréquemment, l'incontinence par impériosité est causée par une hypersensibilité de la vessie à la suite d'une pathologie locale, par exemple une infection urinaire, une lithiase vésicale ou une tumeur; le traitement est alors celui de la cause sous-jacente.

Incontinence par regorgement

L'incontinence par regorgement est le plus souvent observée chez les hommes atteints d'une hypertrophie de la prostate provoquant une obstruction. Le patient se plaint de petites fuites d'urine, et à l'examen abdominal, la vessie, distendue, est palpable hors du bassin. Si l'obstruction n'est pas levée par cathétérisme urétral ou suspubien, des lésions rénales se développeront.

Causes neurologiques

Les causes neurologiques sont généralement démasquées par les antécédents et l'examen, qui révèlent les déficits neurologiques responsables. Des lésions du tronc cérébral, par exemple à la suite d'un traumatisme, peuvent conduire à une incoordination entre l'activité du détrusor et la relaxation du sphincter, de sorte que les deux se contractent en même temps lors de l'essai de miction. La conséquence est une augmentation de la pression, entraînant le risque d'uropathie obstructive. Le but du traitement est de réduire la pression d'écoulement avec des α-bloquants ou par sphinctérotomie. La neuropathie autonome, par exemple chez les diabétiques, diminue l'excitabilité du détrusor, ce qui distend la vessie et la rend atonique, laissant un grand volume d'urine résiduelle susceptible de s'infecter. Un cathétérisme permanent peut être nécessaire.

Chez les personnes âgées, l'incontinence peut être la conséquence d'une combinaison de facteurs : un traitement diurétique, la démence (incontinence antisociale) et la difficulté d'accéder aux toilettes à cause de l'immobilité.

Maladies cardiovasculaires

CHAPITRE 10

Symptômes fréquents de maladie cardiaque

Les manifestations communes d'une affection cardiaque sont des douleurs thoraciques, de l'essoufflement, des palpitations, des syncopes, de la fatigue et de l'œdème périphérique, mais aucune n'est spécifique des maladies cardiovasculaires. La gravité de la douleur angineuse, de la dyspnée, des palpitations ou de la fatigue peut être classée selon la gradation de l'état cardiaque proposée par la New York Heart Association (tableau 10.1).

Douleur thoracique

La douleur thoracique, ou une simple gêne, est un symptôme courant d'une maladie cardiovasculaire, qui doit être différenciée d'affections non cardiaques. Le site de la douleur, son caractère, son irradiation et les symptômes associés conduiront souvent à la cause (tableau 10.2)

Dyspnée

L'insuffisance ventriculaire gauche est la cause cardiaque la plus fréquente de dyspnée d'effort, qui peut aller jusqu'à l'orthopnée et la dyspnée nocturne paroxystique.

Tableau 10.1. La gradation modifiée de l'« état cardiaque » de la New York Heart Association

Grade 1	Pas de limitation, pas d'essoufflement
Grade 2	Limitation légère lors d'un effort intense
Grade 3	Limitation modérée lors d'un effort léger
Grade 4	Limitation importante avec essoufflement au repos

Palpitations

Les palpitations consistent en une prise de conscience des battements du cœur. Un rythme cardiaque normal peut être perçu lorsque le patient est anxieux, excité, fait de l'exercice ou se couche sur le côté gauche. Dans d'autres circonstances, cela indique généralement une arythmie cardiaque, souvent des battements ectopiques ou une tachycardie paroxystique (voir plus loin).

Syncope

Il s'agit d'une perte temporaire de conscience due à une circulation sanguine cérébrale insuffisante. Parmi les nombreuses causes, la plus fréquente est un simple évanouissement d'origine vasovagale (voir chap. 17). La cause cardiaque de syncope est un changement du rythme cardiaque, qui devient trop rapide (par exemple une tachycardie ventriculaire) ou trop lent (par exemple un bloc cardiaque complet) pour assurer un débit sanguin suffisant. Les poussées surviennent soudainement et sans avertissement. Elles ne durent que 1 ou 2 minutes, avec récupération complète en quelques secondes (à comparer avec l'épilepsie, dont la récupération complète peut prendre quelques heures). Un obstacle à l'éjection du ventricule peut également provoquer une syncope (par exemple une sténose aortique, ou une cardiomyopathie hypertrophique) ; celle-ci survient habituellement lors d'un exercice lorsque le débit cardiaque ne peut augmenter comme il le devrait.

L'essentiel pour la médecine générale
© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Tableau 10.2. Causes courantes de douleur thoracique

Centrale	
Angine de poitrine	Douleur oppressante à l'effort soulagée par le repos. Peut irradier vers la mâchoire ou les bras
Syndrome coronarien aigu	Semblable à l'angine de poitrine, mais plus grave, survenant au repos et durant plus longtemps
Péricardite	Douleur aiguë aggravée par le mouvement, la respiration et les changements de posture
Dissection aortique	Douleur thoracique déchirante intense irradiant dans le dos
Embolie pulmonaire massive	Cause de la dyspnée, de la tachycardie et une hypotension
Musculosquelettique	Sensibilité à la palpation dans la zone affectée
Reflux gastro-œsophagien	Peut être exacerbé par la flexion ou la position couchée (la nuit). La douleur peut irradier dans le cou
Latérale/périphérique	
Infarctus pulmonaire Pneumonie Pneumothorax	Douleur pleurétique, c'est-à-dire aiguë, circonscrite, aggravée par l'inspiration, la toux et le mouvement
Musculosquelettique	Douleur aiguë, circonscrite, avec sensibilité à la palpation
Carcinome pulmonaire	Douleur sourde et constante
Zona	Douleur brûlante unilatérale correspondant à un dermatome et qui apparaît 2 à 3 jours avant l'éruption typique

Autres symptômes

La fatigue et la léthargie de l'insuffisance cardiaque sont dues à une perfusion insuffisante du cerveau et des muscles squelettiques, à des troubles du sommeil, à des effets secondaires de médicaments, en particulier des β-bloquants, et à un déséquilibre électrolytique dû à un traitement diurétique. L'insuffisance cardiaque provoque aussi une rétention de sel et d'eau qui se manifeste, chez les patients ambulants, par de l'œdème des chevilles ; dans les cas graves, il peut s'étendre aux cuisses et aux organes génitaux.

Examens en cas de maladie cardiaque

Radiographie du thorax

Cette radiographie est généralement prise en incidence postéroantérieure (PA) en inspiration maximale (voir fig. 11.1). Une radiographie pulmonaire PA peut montrer une cardiomégalie, un épanchement péricardique, une dissection ou une dilatation de l'aorte et une calcification du péricarde ou des valves cardiaques. Un rapport cardiothoracique de plus de 50 % sur un film PA est anormal et indique normalement une dilatation cardiaque ou un épanchement péricardique. Les champs pulmonaires peuvent montrer des signes d'insuffisance ventriculaire gauche (fig. 10.1), une cardiopathie valvulaire (par exemple oreillette [atrium] gauche nettement élargie en cas d'atteinte de la valve mitrale) ou une oligémie pulmonaire (réduction des empreintes vasculaires) associée à une embolie pulmonaire.

Électrocardiogramme

L'électrocardiogramme (ECG) est un enregistrement à partir de la surface du corps de l'activité électrique du cœur. Chaque cellule cardiaque génère un potentiel d'action, lors de sa dépolarisation puis repolarisation pendant un cycle normal. Normalement, la dépolarisation des cellules cardiaques se transmet de manière ordonnée ; elle débute dans le nœud sinusal (situé à la jonction

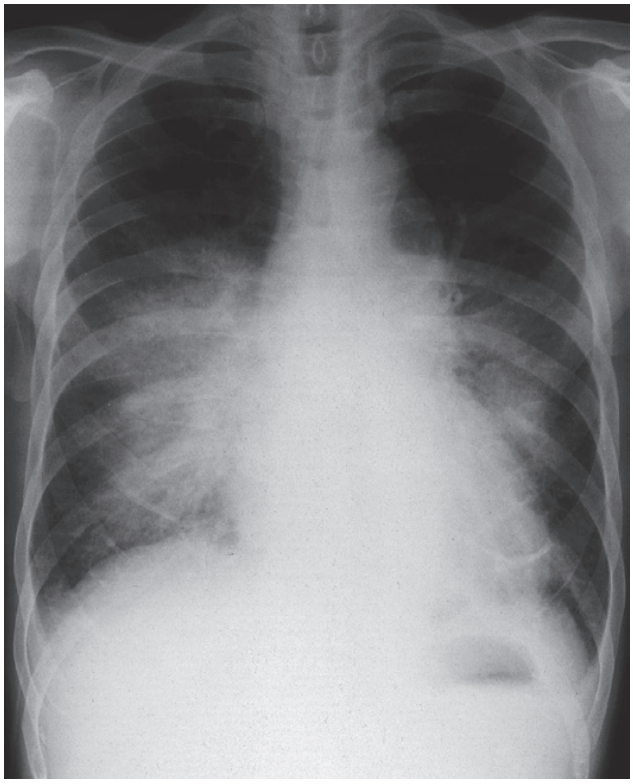


Figure 10.1. Radiographie du thorax dans un cas d'insuffisance ventriculaire gauche aiguë.
Elle montre une cardiomégalie, un flou hilaire, les lignes B de Kerley, un engorgement par du sang veineux du lobe supérieur et du liquide dans la fissure horizontale droite. Le flou hilaire et les lignes B de Kerley (opacités horizontales linéaires, de 1 à 2 mm d'épaisseur, dans les parties latérales des bases) sont des signes d'œdème pulmonaire interstitiel.

entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite) et diffuse ensuite à travers la paroi des oreillettes, passe par le nœud AV (situé sous l'endocarde atrial droit dans le bas du septum interauriculaire) pour gagner le faisceau de His dans le septum interventriculaire, qui se divise en branches droite et gauche (fig. 10.2). Celles-ci continuent sur les côtés droit et gauche du septum interventriculaire et alimentent le réseau de Purkinje qui se répand à travers la surface endocardique respectivement du ventricule droit et du ventricule gauche. Le faisceau gauche principal se divise en une branche antérieure et supérieure (fascicule antérieur) et une branche postérieure et inférieure (fascicule postérieur).

L'ECG standard a 12 dérivations :

- les dérivations thoraciques, V_1–V_6 enregistrent les ondes cardiaques dans un *plan horizontal* (fig. 10.3) ;
- les dérivations des membres les enregistrent dans un *plan vertical* (fig. 10.4). Elles sont unipolaires (AVR, AVL et AVF) ou bipolaires (I, II, III).

L'appareil d'ECG est conçu de manière telle que l'aiguille de l'enregistreur se déplace vers le haut quand l'onde de dépolarisation se propage vers une électrode (déviation positive) et vers le bas quand l'onde s'écarte.

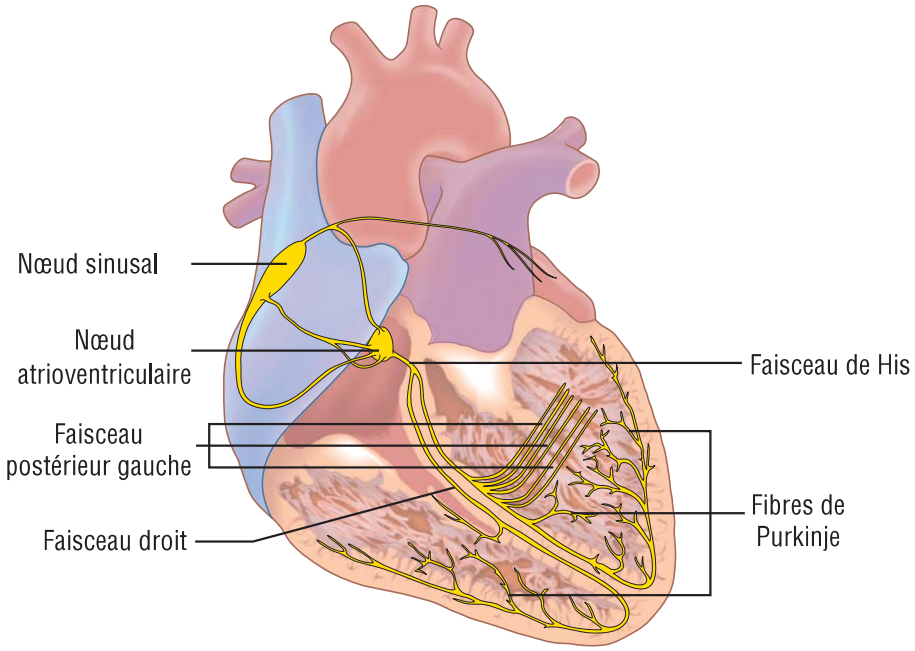


Figure 10.2. Système de conduction du cœur.
Dans des circonstances normales, seuls les tissus conducteurs spécialisés se dépolarisent spontanément (automaticité) et déclenchent un potentiel d'action. Le nœud sinusal (NS) décharge plus rapidement que les autres cellules et est le stimulateur cardiaque normal. L'impulsion générée par le NS se propage d'abord à travers les oreillettes, induisant la systole auriculaire, et ensuite, à travers le nœud atrioventriculaire (AV), dans le système His-Purkinje, déclenchant la systole ventriculaire.

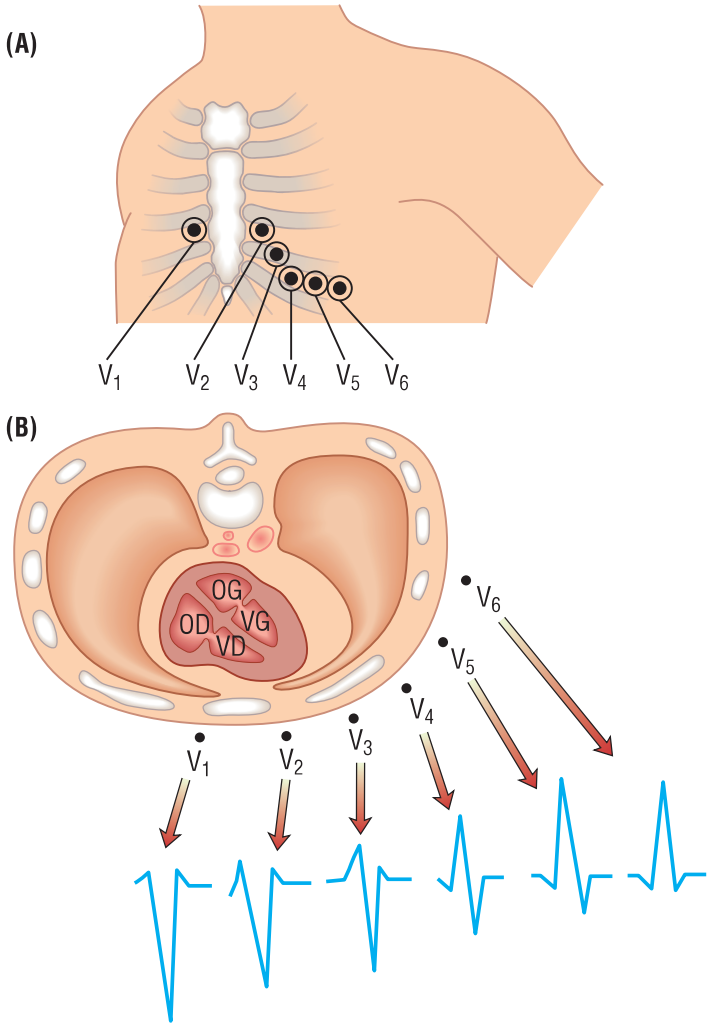


Figure 10.3. Dérivations thoraciques de l'ECG.
(**A**) Les électrodes V sont attachées à la paroi thoracique recouvrant les espaces intercostaux, comme indiqué : V_4 dans la ligne médioclaviculaire, V_5 dans la ligne axillaire antérieure, V_6 dans la ligne axillaire. (**B**) Les dérivations V_1 et V_2 enregistrent les ondes du ventricule droit, V_3 et V_4 celles du septum interventriculaire et V_5 et V_6 celles du ventricule gauche. Le dessin montre le complexe QRS normal dans chaque dérivation. Dans les dérivations thoraciques (précordiales), l'onde R augmente régulièrement d'amplitude de V_1 à V_6, avec une diminution correspondante de la profondeur de l'onde S ; en V_6, le complexe est essentiellement positif.

Tracé ECG et définitions

(fig. 10.5)

Fréquence cardiaque. La vitesse de déroulement normal de l'enregistrement est généralement de 25 mm/s et chaque « grand carré » mesure 5 mm de large ; il équivaut donc à 0,2 s. La fréquence cardiaque (si le rythme est régulier) sera de 300/nombre de grands carrés entre deux ondes R consécutives. Dès lors, si ce nombre est de 4, le rythme cardiaque sera de 75/minute.

L'onde P, la première déflexion, est provoquée par la dépolarisation auriculaire. Voici les anomalies qui la concernent et leur signification clinique.

- Forme large et crantée (> 0,12 s, soit 3 petits carrés), élargissement auriculaire gauche (« P mitral », par exemple sténose mitrale).
- Élevée et pointue (> 2,5 mm), élargissement de l'oreillette droite (« P pulmonaire », par exemple hypertension pulmonaire).
- Remplacée par les ondes d'un flutter ou d'une fibrillation.
- Absente dans le bloc sino-auriculaire.

Le *complexe QRS* représente l'activation ou la dépolarisation ventriculaire.

- La déflection négative (vers le bas) qui précède l'onde R est désignée par la lettre Q. Normalement, les ondes Q sont petites et étroites ; si

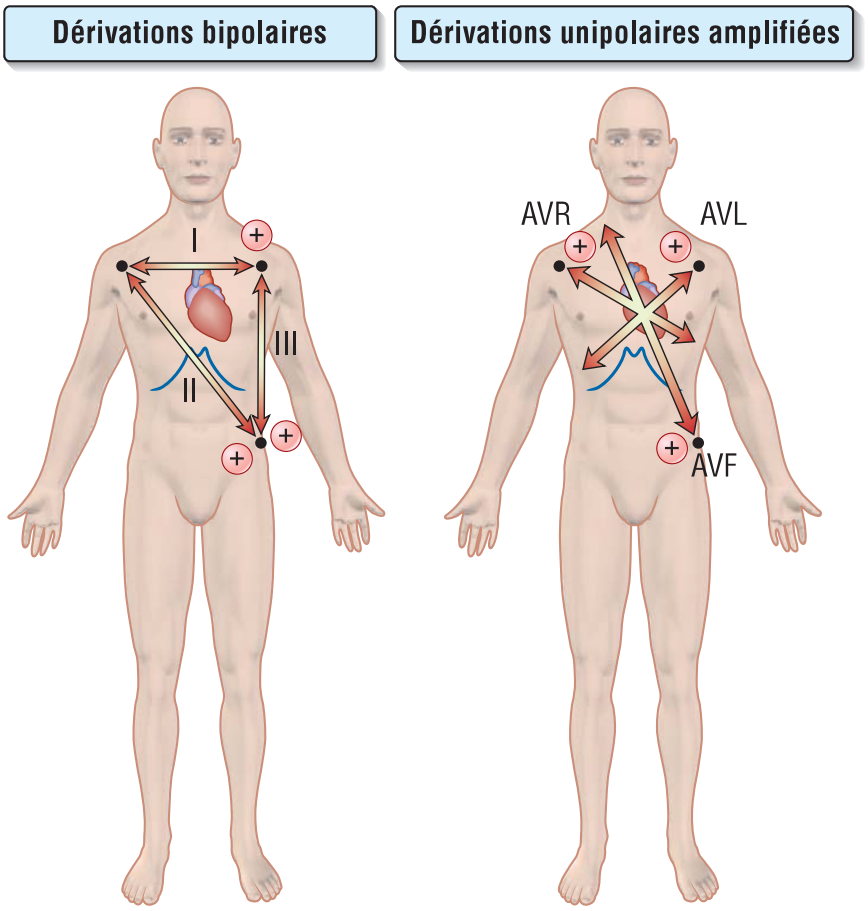


Figure 10.4. Dérivations des membres.
La dérivation I provient des électrodes sur le bras droit (pôle négatif) et le bras gauche (pôle positif) ; la dérivation II provient des électrodes sur le bras droit (pôle négatif) et la jambe gauche (pôle positif) et la dérivation III à partir des électrodes sur le bras gauche (pôle négatif) et la jambe gauche (pôle positif).

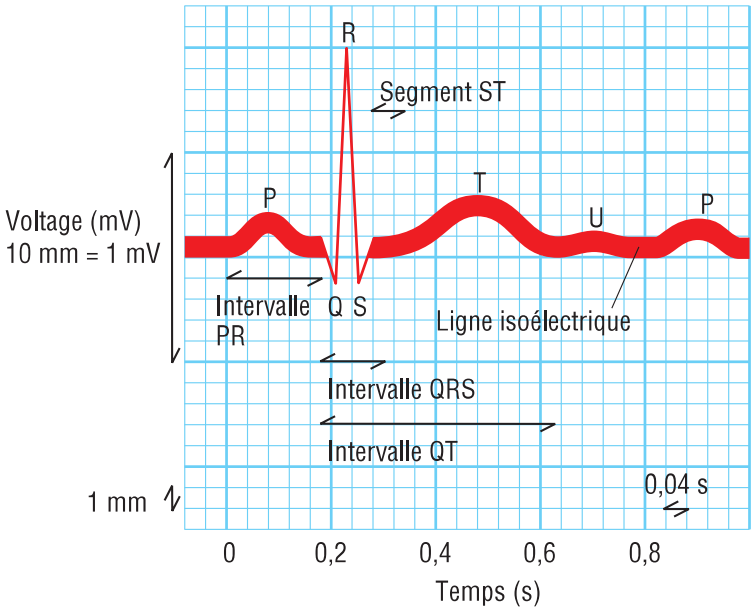


Figure 10.5. Ondes et formation de l'ECG normal.
(Source : Goldman MJ (1976) Principles of Clinical Electrocardiography, 9th ed. Los Altos : Lange.)

elles sont profondes (>2 mm) et élargies (>1 mm) (sauf en AVR et V_1), cela indique un infarctus du myocarde (voir fig. 10.16).

- Une déflexion vers le haut est appelée onde R qu'elle soit précédée ou non d'une onde Q.
- La déflexion négative qui suit une onde R est appelée onde S.

La dépolarisation ventriculaire commence dans le septum et se propage de gauche à droite (fig. 10.2), puis dans les principales parois libres des ventricules. Ainsi, dans les dérivations du ventricule droit (V_1 et V_2), la première déflexion se fait vers le haut (onde R) lorsque l'onde de dépolarisation du septum se propage vers ces dérivations. La seconde déflexion est vers le bas (onde S) car l'effet du ventricule gauche, plus grand et dans lequel la dépolarisation s'éloigne, l'emporte sur celui du ventricule droit (voir fig. 10.3). La tendance inverse s'observe dans les dérivations du ventricule gauche (V_5 et V_6) ; une déflexion initiale vers le bas (la petite onde Q reflète la dépolarisation septale) est suivie d'une grande onde R causée par la dépolarisation du ventricule gauche.

Une *hypertrophie ventriculaire gauche* avec augmentation de la masse myocardique (par exemple en cas d'hypertension systémique) augmente la dépolarisation de la paroi libre du ventricule gauche, ce qui donne des ondes R élevées (>25 mm) dans les dérivations du ventricule gauche (V_5, V_6) et/ou des ondes S profondes (>30 mm) dans les dérivations du ventricule droit (V_1, V_2). La somme de l'onde R dans les dérivations ventriculaires gauches et de l'onde S dans les dérivations ventriculaires droites dépasse 40 mm. En plus de ces changements, il peut y avoir également une dépression du segment ST et un aplatissement de l'onde T ou une inversion dans les dérivations du ventricule gauche.

Une *hypertrophie ventriculaire droite* (par exemple dans l'hypertension pulmonaire) donne des ondes R élevées dans les dérivations du ventricule droit.

La *durée du QRS* reflète le temps que l'excitation prend pour se propager dans le ventricule. Le complexe QRS s'élargit (>0,10 s, 2,5 petits carrés) lorsque la conduction est retardée, par exemple en cas de bloc de branche droit ou gauche, ou si la conduction passe par une voie autre que les branches fasciculaires droite et gauche, par exemple une impulsion dite ectopique ventriculaire, c'est-à-dire générée par un foyer anormal d'activité dans le ventricule.

Les *ondes T* résultent de la repolarisation ventriculaire. En général, la direction de l'onde T est la même que celle du complexe QRS. Une inversion des ondes T s'observe dans de nombreuses affections et, bien qu'habituellement cela témoigne d'anomalies, l'information n'est pas spécifique.

L'*intervalle PR* s'étend du début de l'onde P jusqu'au début du complexe QRS, qu'il s'agisse d'une onde Q ou d'une onde R. Il correspond au temps que prend l'excitation pour passer du nœud sinusal, à travers les oreillettes, le nœud atrioventriculaire et atteindre le système ventriculaire His-Purkinje. Un intervalle PR prolongé (>0,22 s) indique un bloc cardiaque (voir plus loin).

Le *segment ST* est la période entre la fin du complexe QRS et le début de l'onde T. Une élévation du segment ST (>1 mm au-dessus de la ligne isoélectrique) survient aux premiers stades de l'infarctus du myocarde et lors d'une péricardite aiguë (voir plus loin). La dépression du segment ST (>0,5 mm en dessous de la ligne isoélectrique) indique une ischémie myocardique.

L'*intervalle QT* va du début du complexe QRS jusqu'à la fin de l'onde T. Il est principalement une mesure du temps pris pour la repolarisation du myocarde ventriculaire, qui dépend de la fréquence cardiaque ; l'intervalle QT est plus court quand la fréquence cardiaque est rapide. Corrigé pour la fréquence cardiaque, l'intervalle QT ($QTc = QT/\sqrt{2}(R\text{-}R)$), est normalement ≤ 0,44 s chez les hommes et ≤ 0,46 s chez les femmes. Le syndrome du QT long (voir plus loin) est associé à un risque accru d'une forme de tachycardie ventriculaire, appelée torsades de pointes, et potentiellement mortelle.

L'*axe cardiaque* se réfère à la direction générale de l'onde de dépolarisation ventriculaire dans le plan vertical mesurée à partir d'un point de référence zéro (fig. 10.6). L'axe moyen du cœur se situe entre –30° et + 90°. Un axe plus négatif que –30° est appelé déviation axiale gauche et un axe plus positif que 90° est appelée déviation axiale droite. Une méthode simple de calcul de l'axe est fondée sur l'examen du complexe QRS dans les dérivations I, II et III. L'axe est normal si les dérivations I et II

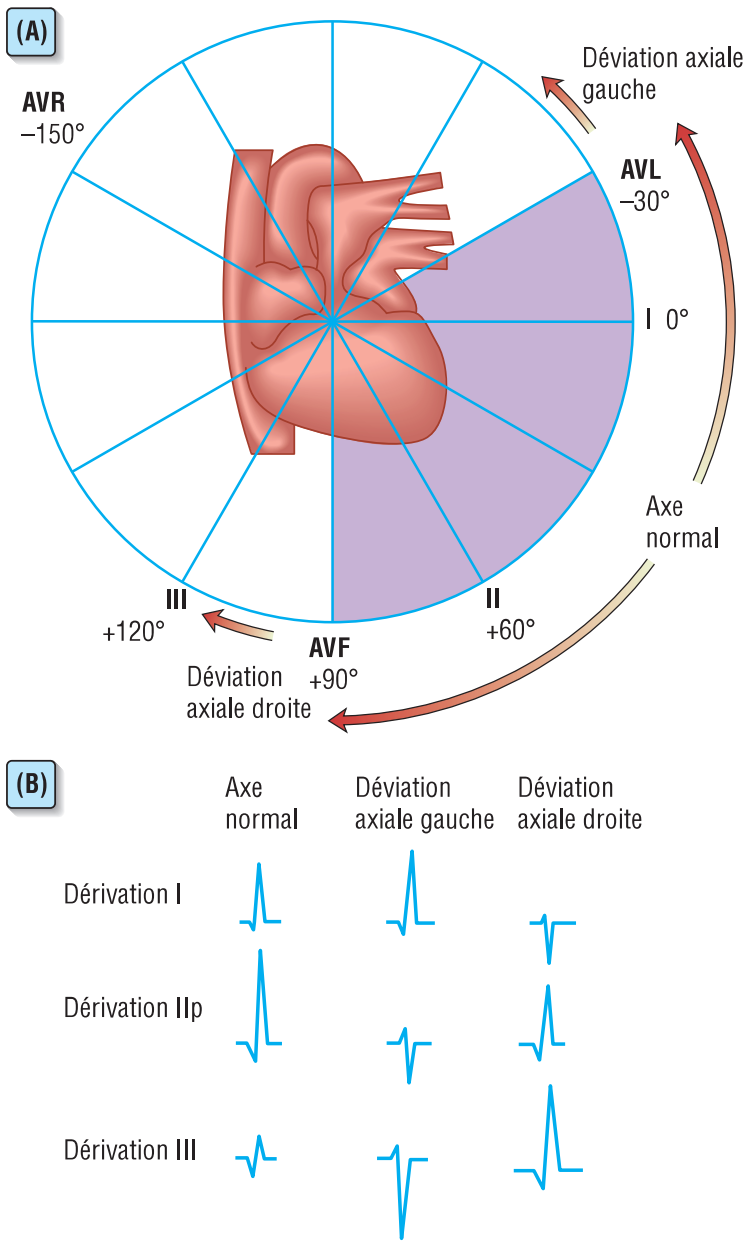


Figure 10.6. Vecteurs cardiaques.
(**A**) Système hexaxial de référence, illustrant les six dérivations dans le plan frontal, par exemple la dérivation I est à 0 °, la II à +60 °, la III à 120 °. (**B**) Dérivations de l'ECG montrant les déflexions positives et négatives prédominantes avec la déviation de l'axe.

sont positives; une dérivation I négative avec une dérivation III positive indique une déviation axiale droite, alors qu'une dérivation I positive avec des dérivations II et III négatives indique une déviation axiale gauche. Une déviation axiale gauche peut être due à un bloc de la branche antérieure du faisceau gauche principal, à un infarctus myocardique inférieur et au syndrome de Wolff-Parkinson-White. Une déviation axiale droite peut être normale ou survenir dans des affections avec surcharge ventriculaire droite, ou en cas de dextrocardie, d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White et d'un hémibloc postérieur gauche.

ECG à l'effort

Le but est l'évaluation de la réponse cardiaque à l'effort. L'ECG à 12 dérivations et la pression artérielle sont enregistrés, alors que le patient marche ou court sur un tapis roulant motorisé. Le test est effectué selon une méthode normalisée (par exemple le protocole de Bruce). Une ischémie myocardique provoquée par l'effort provoque une dépression du segment ST (> 1 mm) dans les dérivations faisant face à la zone touchée du muscle cardiaque ischémique. Un exercice provoque normalement une augmentation du rythme cardiaque

et de la pression artérielle. Une baisse soutenue de la tension artérielle est un signe habituellement de maladie coronarienne grave. Un retour lent de la fréquence cardiaque au rythme de base a également été signalé comme étant un facteur prédictif de mortalité. Les contre-indications comprennent un angor instable, une cardiomyopathie hypertrophique grave, une sténose aortique serrée et l'hypertension maligne. Un test d'effort sous-maximal peut être effectué dans les 4 jours d'un infarctus du myocarde. Un test positif et les indications de l'arrêt du test sont :

- une douleur thoracique ;
- un décalage du segment ST vers le haut ou le bas > 1 mm ;
- une chute de la pression artérielle systolique > 20 mmHg ;
- une chute de la fréquence cardiaque en dépit d'une augmentation de la charge de travail ;
- une PA > 240/110 ;
- des arythmies significatives ou une fréquence accrue de foyers ectopiques ventriculaires.

Enregistrement ambulatoire de l'ECG durant 24 heures

Un ECG à 12 dérivations est enregistré en continu sur une période de 24 heures et sert à repérer des changements transitoires tels qu'un bref paroxysme de tachycardie, une pause occasionnelle du rythme ou des décalages intermittents du segment ST. Ce procédé est aussi appelé électrocardiographie « Holter » d'après le nom de son inventeur. L'enregistrement d'événements est utilisé pour déceler des arythmies moins fréquentes; dès qu'elles se manifestent, le patient déclenche l'enregistrement ECG. Ces deux types d'examen se pratiquent à domicile.

Test d'inclinaison

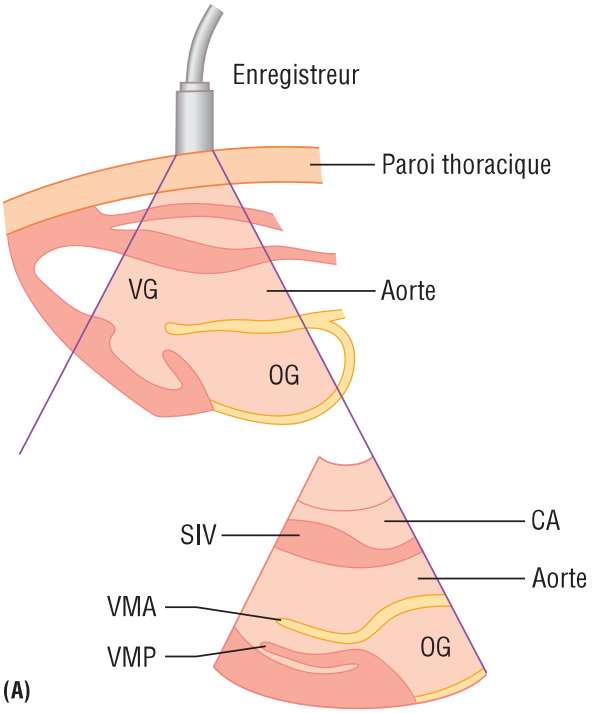
Ce test est indiqué dans la recherche de la cause de syncope lorsque des tests cardiaques (généralement échocardiographie et Holter) et autres n'ont pas livré de diagnostic. Il est utilisé pour diagnostiquer spécifiquement la syncope neurocardiogène (vasovagale), que l'on soupçonne lorsque les patients rapportent des syncopes répétées qui surviennent sans avertissement et qui sont suivies de récupération rapide. Le patient est allongé sur une table basculante motorisée ; sa position est sécurisée par des sangles enserrant sa poitrine et ses jambes. La pression artérielle, la fréquence cardiaque, les symptômes et l'ECG sont enregistrés après redressement de la table à +60° pendant 10 à 60 minutes, ce qui simule le passage de la position couchée à la position verticale. La reproduction des symptômes, une bradycardie et une hypotension indiquent que le test est positif.

Échocardiographie

L'échographie du cœur (fig. 10.7), qui fournit des informations sur la structure et la fonction cardiaques, peut être appliquée de diverses façons, par exemple en mode M (M, mouvement) ou en deux et trois dimensions.

- L'*échographie transthoracique* est la méthode la plus courante et implique le placement d'un transducteur manuel sur la paroi thoracique. Les impulsions ultrasonores sont émises à travers les divers tissus, et les ondes réfléchies sont détectées par le capteur comme un écho. Les deux indications les plus fréquentes d'une échocardiographie sont l'évaluation, d'une part, de la fonction ventriculaire en cas de symptômes évocateurs d'insuffisance cardiaque et, d'autre part, du fonctionnement valvulaire. La fonction ventriculaire gauche est évaluée par la fraction d'éjection (pourcentage de sang éjecté du ventricule gauche à chaque battement) – normalement > 50 %.
- L'*échographie transœsophagienne* s'effectue au moyen de transducteurs miniaturisés, intégrés dans des endoscopes spéciaux. Elle permet une meilleure visualisation de certaines structures et des pathologies comme une dissection aortique ou une endocardite sur prothèse valvulaire.

Des progrès techniques sont les échocardiographies-Doppler et de stress. Le procédé Doppler repose sur le fait que la fréquence des ultrasons réfléchis par les cellules du sang dépend de leur vitesse et de la direction du flux. Il permet l'identification et l'évaluation de la gravité des lésions valvulaires ainsi qu'une estimation des débits cardiaque et coronarien. L'échocardiographie de stress (à l'effort ou pharmacologique) est utilisée pour l'étude des mouvements de la paroi du myocarde, ce qui est une manière indirecte d'évaluer



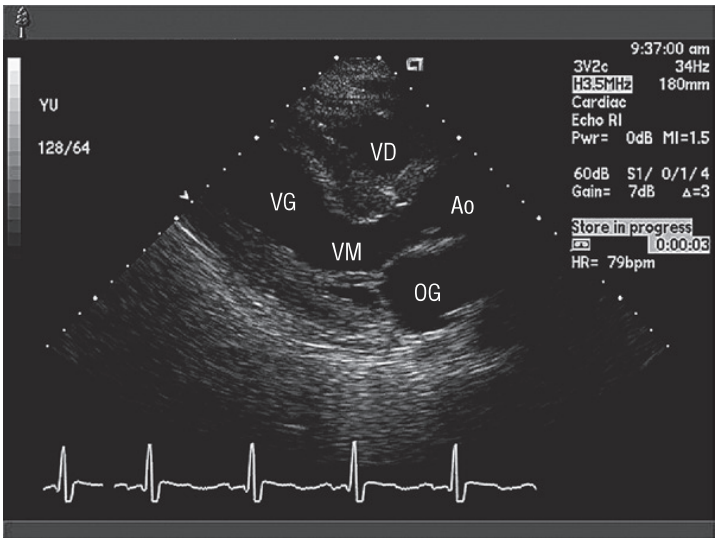


Figure 10.7. Échocardiogramme : vue dans le grand axe et en deux dimensions.
(**A**) Dessin montrant l'anatomie de la zone examinée et une représentation schématique de l'échocardiogramme. (**B**) Vue dans le grand axe et à deux dimensions. Ao : aorte ; CA : cône artériel ; OG : oreillette gauche ; SIV : septum interventriculaire ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; VM : valve mitrale ; VMA : valvule mitrale antérieure ; VMP : valvule mitrale postérieure.

la perfusion des artères coronaires. Elle est appliquée pour la détection d'une maladie coronarienne, l'évaluation du risque après infarctus du myocarde et périopératoire, ainsi que chez les patients dont l'ECG à l'effort n'a pas fourni de diagnostic. Pour ceux qui ne peuvent pas effectuer l'exercice requis, on recourt à la dobutamine, un médicament qui augmente les besoins myocardiques en oxygène.

Imagerie nucléaire cardiaque

Cette technique sert à la détection d'un infarctus du myocarde ou à la mesure de la fonction myocardique, de la perfusion ou de la viabilité, selon les agents radiopharmaceutiques utilisés et la technique d'imagerie. Divers radiotraceurs peuvent être injectés par voie intraveineuse ; ils diffusent alors librement dans le tissu myocardique ou se lient aux globules rouges.

Le thallium-201 est capté par les myocytes cardiaques. Les zones devenues ischémiques à la suite d'un exercice se manifestent par une fixation moindre du traceur détecté par une gamma caméra (« zones froides »).

Le technétium-99 m est utilisé pour marquer les globules rouges et produire des images du ventricule gauche pendant la systole et la diastole.

Tomodensitométrie (TDM) cardiaque

La TDM permet l'examen de l'aorte thoracique et du médiastin, alors que l'évaluation de la teneur en calcium des artères coronaires, un indicateur de la présence et de la gravité des sténoses coronariennes, est rendue possible par les tomodensitomètres multibarrettes. L'angiographie coronaire par TDM détecte avec une grande sensibilité les maladies des artères coronaires et pourrait faire partie des techniques d'évaluation des patients se plaignant de douleur thoracique aiguë; elle permettrait de distinguer une dissection aortique et une embolie pulmonaire d'une maladie coronarienne.

Résonance magnétique cardiovasculaire (RMC)

La RMC est une technique d'imagerie non invasive et sans rayonnement nocif. Elle est de plus en plus utilisée dans la mise en évidence des maladies cardiovasculaires; elle fournit des informations à la fois anatomiques et fonctionnelles. Les contre-indications sont : un stimulateur cardiaque ou un défibrillateur permanent, des clips intracérébraux et une forte claustrophobie. Les endoprothèses coronaires et les valves prothétiques ne sont pas des contre-indications.

Cathétérisme cardiaque

Un fin cathéter est passé dans une veine périphérique pour l'étude des structures cardiaques droites, ou une artère pour l'étude des structures cardiaques gauches. Arrivé dans le cœur, il permet le prélèvement de sang, la mesure des pressions intracardiaques et l'identification des anomalies cardiaques. Des cathéters spéciaux ont été conçus pour s'engager dans les artères coronaires droite et gauche; après injection locale d'un produit de contraste, les cinéangiogrammes montrent la circulation coronaire et révèlent la présence et la gravité d'une maladie coronarienne. Après dilatation d'une sténose coronarienne (angioplastie ou intervention coronarienne percutanée [ICP]), on peut réduire le taux de resténose en plaçant une endoprothèse métallique (*stent* ou tuteur). On peut également recourir à une endoprothèse à élution médicamenteuse (sirolimus ou paclitaxel) afin de réduire la prolifération cellulaire et le taux de resténose. Cependant, une thrombose tardive à l'intérieur du tuteur métallique reste possible.

Arythmies cardiaques

Une anomalie du rythme cardiaque, ou arythmie, peut provoquer une mort subite, une syncope, des étourdissements, des palpitations ou rester asymptomatique. Les arythmies paroxystiques ne peuvent pas être détectées sur un seul enregistrement ECG. L'enregistrement ambulatoire de l'ECG durant 24 heures et les enregistreurs d'événements sont souvent utilisés pour la détection des arythmies provoquant des symptômes intermittents.

On distingue deux types principaux d'arythmie.

- *Bradycardie* : le rythme cardiaque est lent (<60 battements/min). Les fréquences cardiaques plus lentes sont davantage susceptibles de provoquer des symptômes.
- *Tachycardie* : le rythme cardiaque est rapide (>100 battements/min). La tachycardie devient d'autant plus symptomatique que la fréquence est rapide et soutenue. Dans la *tachycardie supraventriculaire* (TSV), les impulsions proviennent des oreillettes ou de la jonction atrioventriculaire, alors que dans la *tachycardie ventriculaire*, le point de départ est un des deux ventricules.

Les arythmies et troubles de la conduction compliquant un infarctus du myocarde sont abordés plus loin.

Principes généraux de la prise en charge des arythmies

Les patients dont le débit cardiaque est faible et qui ont des extrémités froides et moites, une hypotension, des troubles de la conscience ou un œdème pulmonaire grave nécessitent un traitement urgent.

Tous les patients sont mis sous oxygène, un accès intraveineux est établi et les anomalies électrolytiques sériques (potassium, magnésium, calcium) sont corrigées.

Rythme sinusal

Le stimulateur cardiaque normal est le nœud sinusal, la fréquence de décharge étant sous le contrôle du système nerveux autonome avec prédominance parasympathique, ce qui ralentit le rythme des décharges spontanées.

Arythmie sinusale

Les fluctuations du tonus autonome produisent des changements phasiques dans la fréquence des décharges sinusales. Pendant l'inspiration, le tonus parasympathique tombe et le rythme cardiaque s'accélère, et à l'expiration, la fréquence cardiaque diminue. Cette variation est normale, en particulier chez les enfants et les jeunes adultes, et se traduit généralement par des irrégularités prévisibles du pouls.

Bradycardie

Bradycardie sinusale

Une bradycardie sinusale est normale pendant le sommeil et chez les sportifs bien entraînés. Voici les différences causes.

- *Non cardiaques :* médicaments (β-bloquants, digitaline et autres agents antiarythmiques), hypothyroïdie, hypothermie, ictère cholestatique, augmentation de la pression intracrânienne. Le traitement de la bradycardie symptomatique est celui de la cause sous-jacente.
- *Cardiaques :* ischémie aiguë et infarctus du nœud sinusal (complication de l'infarctus du myocarde) et modifications dégénératives chroniques comme la fibrose auriculaire et sinusale (maladie du sinus) survenant chez les personnes âgées. Les patients atteints de bradycardie symptomatique persistante sont traités par un stimulateur cardiaque permanent. En situation aiguë avec signes graves, le traitement de première ligne est l'atropine, 500 µg par voie intraveineuse répétée jusqu'à un maximum de 3 mg ; elle est contre-indiquée en cas de myasthénie ou d'iléus paralytique. Une autre option est une stimulation temporaire transcutanée ou transveineuse, si l'expertise est disponible.
- *Maladie du sinus.* La bradycardie est causée par une défaillance intermittente de la dépolarisation du nœud sinusal (arrêt sinusal) ou la propagation du signal aux oreillettes à travers le tissu périnodulaire (bloc sino-auriculaire). La lenteur du rythme cardiaque prédispose à une activité stimulatrice ectopique et les tachyarythmies sont fréquentes (syndrome tachy-brady). L'ECG montre une bradycardie sinusale marquée ou de longues pauses intermittentes entre ondes P consécutives (>2 s, disparition d'ondes P). L'insertion d'un stimulateur cardiaque permanent est indiquée chez les patients symptomatiques. Des antiarythmiques sont utilisés pour traiter les tachycardies. Les thrombo-embolies sont fréquentes en cas de dysfonction du nœud sinusal et, à moins d'une contre-indication, ces patients doivent être mis sous traitement anticoagulant.
- *D'origine nerveuse*, par exemple le syndrome du sinus carotidien et les attaques vasovagales, qui entraînent une bradycardie et une syncope.

Bloc cardiaque

Les causes communes de bloc cardiaque sont une maladie coronarienne, une cardiomyopathie et, en particulier chez les personnes âgées, la fibrose du tissu conducteur. Un bloc dans le nœud atrioventriculaire (AV) ou dans le faisceau de His a pour conséquence un bloc AV, alors qu'une interruption survenant plus bas dans le système de conduction provoque un bloc de branche droite ou de branche gauche.

Bloc atrioventriculaire

Il existe trois formes.

Bloc AV de premier degré

Ce bloc est le résultat d'une conduction atrioventriculaire retardée, qui se manifeste à l'ECG par un intervalle PR prolongé (> 0,22 s). La fréquence cardiaque n'est pas modifiée et le traitement est inutile.

Bloc AV de deuxième degré

Ce bloc survient lorsque certaines impulsions auriculaires ne parviennent pas aux ventricules.

Il en existe plusieurs formes (fig. 10.8) :

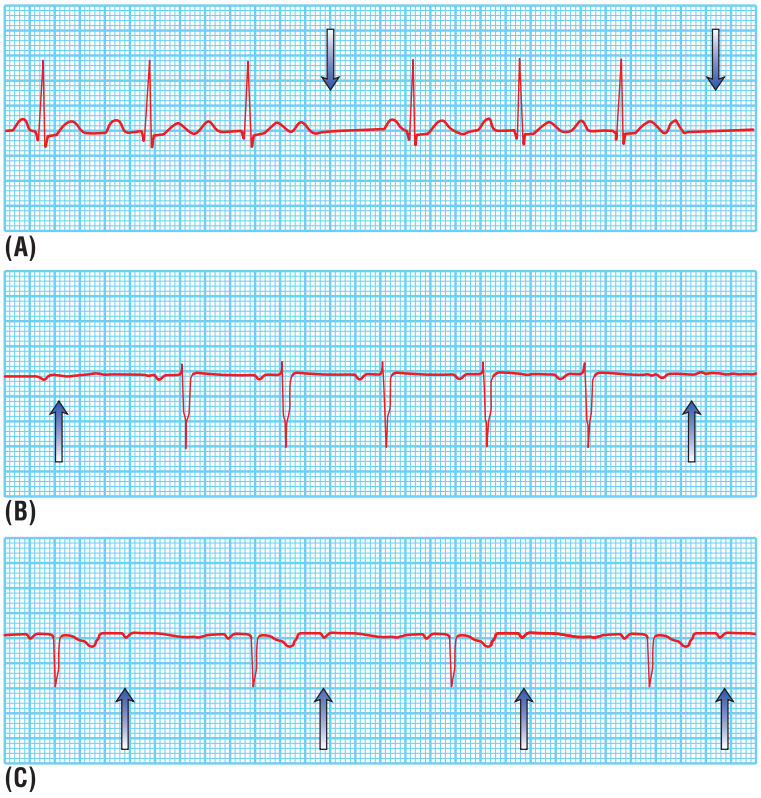


Figure 10.8. Trois variétés de bloc atrioventriculaire (AV) de second degré.
(**A**) Bloc AV de Wenckebach (type Mobitz I). L'intervalle PR s'allonge graduellement jusqu'à un point où le signal correspondant à l'onde P n'atteint plus les ventricules (flèches). (**B**) Bloc AV de type Mobitz II. Les ondes P qui n'atteignent pas les ventricules (flèches) ne sont pas précédées d'un allongement progressif de l'intervalle PR. (**C**) Deux ondes P pour chaque complexe QRS. L'intervalle PR avant l'onde P aplatie est toujours le même. Il est impossible de définir ce type de bloc atrioventriculaire comme étant de type Mobitz I ou II ; il constitue, par conséquent, une troisième variété de bloc atrioventriculaire de deuxième degré ne stimulant pas les ventricules (les flèches indiquent les ondes P).

- *Le bloc de type Mobitz I* (phénomène de Wenckebach) est un allongement progressif de l'intervalle PR jusqu'à l'arrêt de la transmission de l'onde P et donc l'absence de QRS après l'onde P. L'intervalle PR revient alors à la normale et le cycle se répète.
- *Le bloc de type Mobitz II* est un blocage de l'onde P avec disparition inopinée du complexe QRS, mais non précédée d'un allongement PR progressif. Habituellement, le complexe QRS est large.
- *Le bloc 2 : 1 ou 3 : 1* (*avancé*) correspond à la transmission ventriculaire du signal correspondant à l'onde P une fois sur deux ou une fois sur trois.

Le passage du bloc AV du second degré au bloc complet survient plus fréquemment après un infarctus aigu du myocarde antérieur et dans le bloc de type Mobitz II ; le traitement est le placement d'un stimulateur cardiaque. Les patients atteints d'un bloc AV de Wenckebach ou ceux atteints d'un bloc de deuxième degré à la suite d'un infarctus inférieur aigu doivent être surveillés.

Bloc AV de troisième degré

Un bloc cardiaque complet correspond à l'arrêt complet de la transmission des activités des oreillettes aux ventricules. Les deux compartiments sont électriquement dissociés ; à l'ECG, les ondes P et les complexes QRS se forment indépendamment les uns des autres. Les contractions ventriculaires sont maintenues par un rythme d'échappement spontané provenant d'une zone située sous le bloc.

- *Faisceau de His*. Dans ce cas, le complexe QRS est étroit (< 0,12 s) et le rythme est de 50 à 60 bpm et relativement fiable. Un bloc d'apparition récente dû à des causes transitoires, par exemple une ischémie, peut répondre à l'atropine par voie intraveineuse sans avoir besoin de stimulation. Un bloc AV à complexes étroits, chronique, nécessite généralement une stimulation artificielle permanente.
- *Système de His-Purkinje* (distal). Le complexe QRS est large (> 0,12 s) et le rythme est lent (< 40 bpm) et peu fiable ; les étourdissements et

les évanouissements (Adams-Stokes) sont fréquents. L'insertion d'un stimulateur cardiaque permanent est indiquée.

Bloc de branche

Un bloc complet d'une branche du faisceau (fig. 10.2) se manifeste par un élargissement et un aspect anormal du complexe QRS (≥ 0,12 s) ; généralement, il est asymptomatique. La forme du QRS varie selon que le bloc concerne la branche, droite ou gauche (fig. 10.9).

- *Bloc de branche droit (BBD).* La branche droite du faisceau ne transmet plus d'impulsion et les contractions des deux ventricules ne sont plus synchronisées. La propagation de l'impulsion est séquentielle, d'abord le ventricule gauche

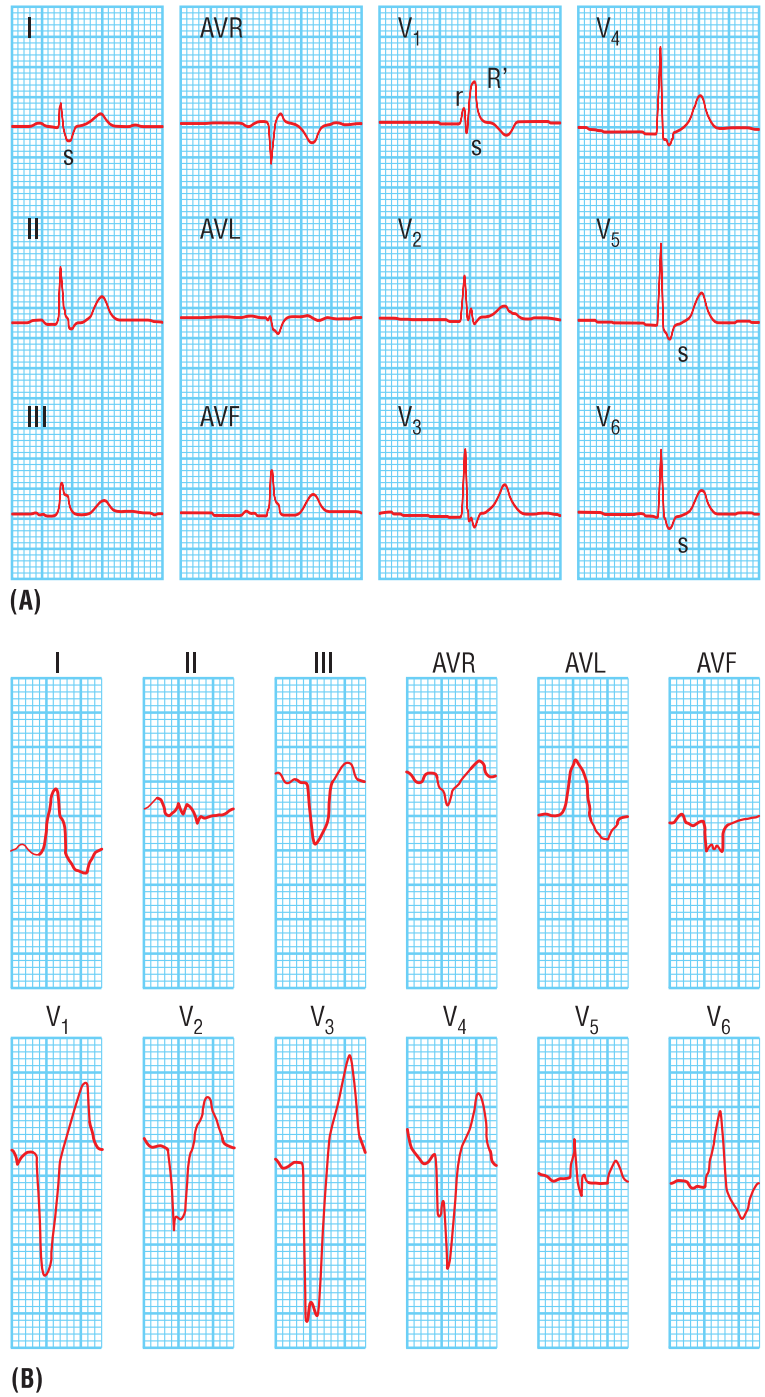


Figure 10.9. ECG à 12 dérivations montrant (A) un bloc de branche droite
Noter l'aspect rsR avec un grand R dans les dérivations V_1–V_2 et les ondes S élargies dans les dérivations I, V_5 et V_6. (**B**) Bloc de branche gauche. La durée du QRS est supérieure à 0,12 s. Noter les ondes R larges et crantées avec une dépression ST dans les dérivations I, AVL et V_6, et les ondes QRS élargies en V_1–V_3.

puis le droit, ce qui produit une onde R secondaire en V_1 et une onde S empâtée en V_5 et V_6. Un BBD s'observe chez des individus en bonne santé, mais aussi en cas d'embolie pulmonaire, d'hypertrophie ventriculaire droite, de cardiopathie ischémique et de maladie cardiaque congénitale, par exemple en cas de communication interauriculaire ou interventriculaire et de tétralogie de Fallot.

- *Bloc de branche gauche (BBG).* Le contraire se produit avec une onde R secondaire dans les dérivations ventriculaires gauches (I, AVL, V_4–V_6) et des ondes S profondes et empâtées en V_1 et V_2. Le BBG est la conséquence de cardiopathie ischémique, d'hypertrophie ventriculaire gauche, de valvulopathie aortique, et peut survenir après une opération cardiaque.

Tachycardies supraventriculaires (TSV)

Les TSV sont déclenchées dans l'atrium (oreillette) ou à la jonction atrioventriculaire. Les impulsions passent par le système His-Purkinje et, lors de la tachycardie, le complexe QRS garde une forme généralement similaire à celle du rythme de base.

Tachycardie sinusale

La tachycardie sinusale est une réponse physiologique à l'effort et à l'excitation, mais aussi dans les circonstances suivantes : fièvre, anémie, insuffisance cardiaque, hyperthyroïdie, embolie pulmonaire aiguë, hypovolémie et prise de certains médicaments, par exemple des catécholamines et l'atropine. Le traitement vise à corriger la cause sous-jacente. Si nécessaire, des β-bloquants peuvent être utilisés pour ralentir le rythme sinusal, par exemple dans l'hyperthyroïdie.

Tachycardies jonctionnelles atrioventriculaires

La tachycardie survient à la suite de circuits de réentrée dans lesquels il existe deux voies séparées pour la conduction des impulsions. Elles sont généralement appelées TSV paroxystiques et surviennent souvent chez des patients jeunes sans aucun signe de maladie cardiaque structurelle.

Tachycardie de réentrée intranodale atrioventriculaire (TRINAV)

C'est le type le plus courant de TSV. Chez ces patients, le nœud atrioventriculaire (AV) comporte deux voies conductrices dont la vitesse de conduction et les périodes réfractaires diffèrent, ce qui permet la formation d'un circuit de réentrée et le déclenchement d'une tachycardie par le mouvement circulaire de l'impulsion. Sur l'ECG, les ondes P sont invisibles ou apparaissent immédiatement avant ou après le complexe QRS (fig. 10.10). Le complexe QRS garde en général sa forme habituelle ; en effet, la conduction dans le faisceau de His et l'activation des ventricules se déroulent normalement. Parfois, le complexe QRS est élargi, en raison d'un bloc de branche dépendant de la fréquence, et il peut être difficile de le distinguer de la tachycardie ventriculaire (tableau 10.3).

Tachycardie atrioventriculaire réciproque (TAVR)

Cette tachycardie est due à la présence d'une voie accessoire qui relie les oreillettes et les ventricules et qui est capable de conduction antérograde ou rétrograde ou, dans certains cas, les deux à la fois. Le syndrome de Wolff-Parkinson-White est le type le plus connu des TAVR ; la voie accessoire entre les oreillettes et les ventricules est le faisceau de Kent. Dans ce syndrome, l'ECG au repos révèle cette voie lorsqu'elle permet un passage rapide de la dépolarisation auriculaire dans les ventricules avant que celle-ci ne soit relayée par le nœud AV. La dépolarisation débutante d'une partie du ventricule conduit à un intervalle PR raccourci et un départ empâté du QRS (ondes delta). Le QRS est étroit (fig. 10.10). Ces patients sont prédisposés à une fibrillation auriculaire, parfois ventriculaire.

Symptômes

Habituellement, le patient se plaint de palpitations régulières et rapides apparaissant brusquement et disparaissant soudainement. D'autres symptômes sont des vertiges, de la dyspnée, une douleur thoracique centrale et des syncopes. Un effort, du café, du thé ou l'alcool peut aggraver l'arythmie.

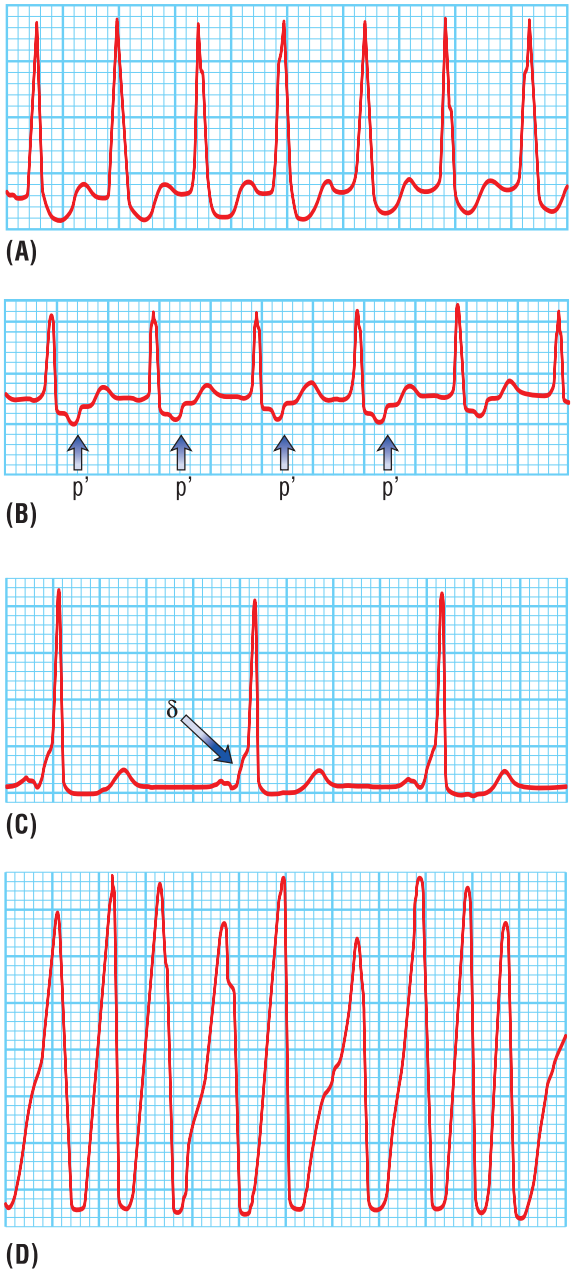


Figure 10.10. Tachycardie jonctionnelle atrioventriculaire.
(A) Tachycardie atrioventriculaire de réentrée intranodale. Les complexes QRS sont étroits et les ondes P sont invisibles. **(B)** Tachycardie atrioventriculaire de réentrée (syndrome de Wolff-Parkinson-White). Les ondes P de la tachycardie (flèches) sont clairement visibles après des complexes QRS étroits. **(C)** Electrocardiogramme pris chez un patient atteint de Wolff-Parkinson-White (WPW) pendant le rythme sinusal. Noter l'intervalle PR court et l'onde δ (flèche). **(D)** Fibrillation auriculaire dans le syndrome de WPW. Remarquer la tachycardie avec des complexes QRS larges et un rythme ventriculaire rapide et irrégulier.

Tableau 10.3. Indicateurs cliniques pour l'identification d'une tachycardie ventriculaire soutenue chez un patient dont l'ECG à 12 dérivations montre des complexes QRS élargis

Données suggérant l'origine ventriculaire d'une tachycardie plutôt que supraventriculaire
Antécédents de cardiopathie ischémique
QRS > 140 ms
Dissociation atrioventriculaire – les ondes P n'ont aucune relation avec les complexes QRS
Complexes de capture – complexes QRS normaux intermittents
Intervalle RS > 100 ms
Complexe QRS droit, bifide, avec un premier pic plus grand en V_1
Onde S profonde en V_6
Direction concordante de QRS dans les dérivations V_1–V_6, c'est-à-dire que tous les complexes sont soit positifs soit négatifs

Prise en charge urgente

Le but du traitement est de rétablir et de maintenir le rythme sinusal :

- *Patient instable.* Une cardioversion d'urgence est nécessaire chez les patients dont l'arythmie est accompagnée de symptômes et manifestations pénibles.
- *Patient hémodynamiquement stable.*
  - Il faut augmenter la stimulation vagale du nœud sinusal par la manœuvre de Valsalva (demander au patient de souffler dans une seringue de 20 ml avec une force suffisante pour repousser le piston) ou massage du sinus carotidien droit (geste contre-indiqué en présence d'un souffle carotidien).
  - L'adénosine est un agent qui bloque brièvement le nœud AV et qui mettra fin à la plupart des tachycardies jonctionnelles. D'autres traitements sont l'injection intraveineuse de vérapamil ou d'un β-bloquant, par exemple le métoprolol. L'association vérapamil et β-bloquant est contre-indiquée en cas de fibrillation auriculaire, de voie accessoire ou si le QRS est large, ce qui rend difficile la différenciation avec une tachycardie ventriculaire.

Soins à long terme

L'ablation par radiofréquence de la voie accessoire via un cathéter cardiaque réussit dans environ 95 % des cas. Quant aux médicaments, les plus couramment utilisés sont le flécaïnide, le vérapamil, l'amiodarone et le sotalol.

Tableau 10.4. Causes des arythmies auriculaires

Cardiopathie ischémique
Cardiopathie rhumatismale
Thyrotoxicose
Cardiomyopathie
Fibrillation auriculaire isolée (c'est-à-dire sans cause découverte)
Syndrome de Wolff-Parkinson-White
Pneumonie
Communication interauriculaire
Carcinome bronchique
Péricardite
Embolie pulmonaire
Consommation d'alcool aiguë et chronique
Chirurgie cardiaque

Tachyarythmies auriculaires

Le myocarde auriculaire peut déclencher une fibrillation auriculaire, un flutter, une tachycardie et des extrasystoles. Dans certains cas, l'automaticité est acquise par les cellules auriculaires endommagées. Ces troubles partagent des étiologies communes (tableau 10.4). Les examens de base chez un patient atteint d'une arythmie auriculaire comprennent un ECG, les tests de fonction thyroïdienne et un échocardiogramme transthoracique.

Fibrillation auriculaire (FA)

C'est l'arythmie la plus fréquente; elle survient chez 5 à 10 % des patients de plus de 65 ans. Elle peut aussi survenir, en particulier sous forme paroxystique, chez de jeunes patients. L'activité auriculaire est chaotique et mécaniquement inefficace. Le nœud AV transmet une proportion des impulsions auriculaires qui suscitent une réponse ventriculaire irrégulière et donc un pouls irrégulier. Chez certains patients, la FA peut être découverte fortuitement; d'autres se plaignent de palpitations et de fatigue, mais parfois la FA se manifeste par une insuffisance cardiaque aiguë. La FA est associée à un risque cinq fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral, principalement par embolie d'un thrombus qui s'est formé dans l'atrium. À l'ECG, les ondes P sont effacées (fig. 10.11); il ne reste qu'une oscillation fine de la base (d'où le nom de fibrillation ou d'ondes f).

Soins

Lorsque la FA est causée par un événement aigu précipitant, tel qu'une intoxication alcoolique, une infection pulmonaire ou une hyperthyroïdie, la cause sous-jacente doit être traitée.

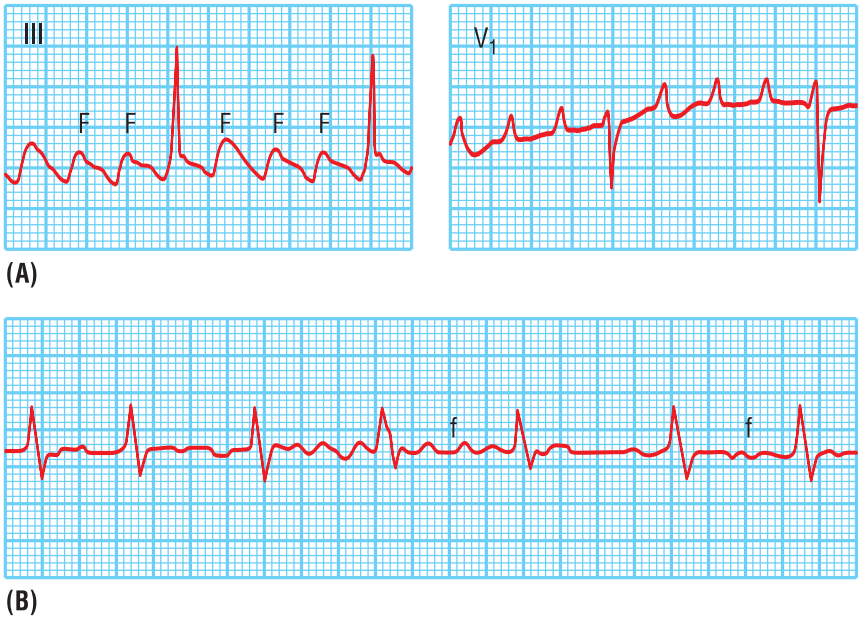


Figure 10.11. (A) Flutter auriculaire. Les ondes du flutter sont indiquées par un F; seule la moitié est transmise dans les ventricules. (B) Fibrillation auriculaire. Les ondes P sont absentes; la réponse ventriculaire est rapide et irrégulière.

- *Patient hémodynamiquement instable.* Il faut une héparinisation immédiate et tenter une cardioversion par choc électrique externe. Si la cardioversion échoue ou si la FA revient, l'amiodarone est injectée par voie intraveineuse, avant une nouvelle tentative de défibrillation. Une deuxième dose d'amiodarone peut être administrée.
- *Patient stable.* Deux stratégies sont disponibles pour les soins à long terme de la FA : contrôler la fréquence ou remettre le cœur en rythme sinusal et l'y maintenir.
  - Le contrôle de la fréquence cardiaque vise à la réduire au repos et durant l'effort, mais le patient reste en FA. Les β-bloquants ou des antagonistes du calcium (vérapamil, diltiazem) sont le traitement préféré sauf chez les personnes principalement sédentaires, pour qui on recourt à la digoxine.
  - Ramener en rythme sinusal est généralement indiqué chez les patients de moins de 65 ans, chez ceux qui sont très symptomatiques ou qui sont atteints d'insuffisance cardiaque congestive, ainsi que chez les personnes dont la FA date de moins de 48 heures. Le rythme sinusal est obtenu par défibrillation électrique et ensuite par l'administration de β-bloquants pour supprimer l'arythmie. Le recours à d'autres agents dépend de la présence (amiodarone) ou de l'absence (sotalol, flécaïnide, propafénone) de maladie cardiaque sous-jacente. Les techniques d'ablation par cathéter, comme l'isolement des veines pulmonaires sont utilisées chez les patients qui ne répondent pas aux médicaments antiarythmiques. Les patients dont les poussées de FA symptomatiques sont peu fréquentes (< 1/mois) et bien tolérées hémodynamiquement, et dont la maladie cardiaque sous-jacentes est bénigne, prennent, par voie orale et en fonction des besoins, l'acétate de flécaïnide ou la propafénone.

Anticoaguler ou pas ?

La FA prédispose à une thrombo-embolie, et l'anticoagulation à la warfarine doit être administrée pendant au moins 3 semaines avant (sauf chez ceux qui nécessitent une cardioversion d'urgence ou si la FA date de moins de 48 heures) et 4 semaines après la cardioversion. La plupart des patients doivent également être anticoagulés (RIN 2,0–3,0) à long terme ; l'exception étant les patients de moins de 65 ans avec une FA isolée, c'est-à-dire en l'absence de maladie cardiaque démontrable, de diabète ou d'hypertension. Dans ce groupe, l'incidence de maladie thrombo-embolique est faible et un traitement à l'aspirine suffit.

Flutter auriculaire

Le flutter auriculaire est souvent associé à la FA. Le rythme auriculaire est typiquement de 300 battements/min et le nœud AV laisse passer généralement une impulsion sur deux, ce qui induit une fréquence ventriculaire de 150 battements/min. L'ECG (fig. 10.11) montre les ondes caractéristiques «en dents de scie» du flutter (ondes F), qui sont visualisées plus clairement lorsque la conduction AV est transitoirement modifiée par un massage du sinus carotidien ou des médicaments. Le traitement du flutter auriculaire est semblable à celui de la FA, sauf que l'ablation du circuit de réentrée par radiofréquence guérit la plupart des cas de flutter.

Extrasystoles auriculaires

Les extrasystoles auriculaires sont causées par une décharge prématurée d'un foyer auriculaire ectopique. L'ECG montre une onde P précoce et anormale, généralement suivie d'un complexe QRS normal. Habituellement, un traitement n'est pas requis, sauf en cas de palpitations gênantes ou si elles provoquent des arythmies plus graves, qui peuvent alors être traitées par un β-bloquant.

Tachyarythmies ventriculaires

Extrasystoles ventriculaires

Chez certains patients, les extrasystoles ventriculaires sont asymptomatiques, alors que d'autres se plaignent de palpitations perçues comme une accélération ou une pause du rythme cardiaque, ou encore comme des contractions plus fortes. L'activité électrique ectopique n'est pas transmise aux ventricules par les tissus conducteurs normaux, ce qui explique l'élargissement et la déformation du complexe QRS (fig. 10.12). Si le trouble est gênant, il peut être traité par un β-bloquant.

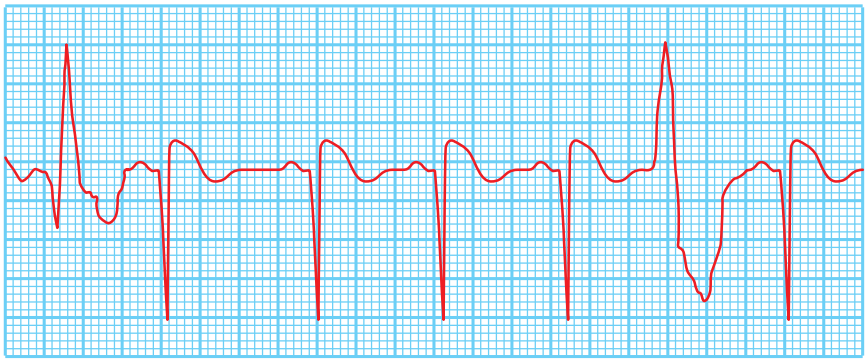


Figure 10.12. Enregistrement de rythme montrant deux extrasystoles ventriculaires de morphologie différente (polymorphes).

Tachycardie ventriculaire soutenue

La tachycardie ventriculaire (TV) et la fibrillation ventriculaire (FV) sont généralement associées à une maladie cardiaque sous-jacente. L'ECG dans la TV soutenue (> 30 s) montre, outre le rythme ventriculaire rapide, des complexes QRS larges et anormaux. Une tachycardie supraventriculaire avec bloc de branche s'accompagne également de complexes élargis, mais des critères ECG peuvent généralement les différencier d'une TV (tableau 10.3). En pratique, la majorité des tachycardies à complexes larges sont des TV et, en cas de doute, elles doivent être traitées comme telles. Si l'hémodynamique est compromise, une défibrillation électrique urgente s'impose. Si ce n'est pas le cas, le traitement de la TV est à base de lidocaïne ou d'amiodarone. Les récidives pourront être empêchées par un β-bloquant ou un défibrillateur automatique implantable (DAI). Ce petit dispositif, implanté derrière le muscle droit de l'abdomen et relié au cœur, détecte une TV ou une FV et délivre automatiquement un choc défibrillateur.

Tachycardie ventriculaire non soutenue

Cette TV est définie comme une TV ≥ 5 battements consécutifs mais durant < 30 s. Elle est fréquente chez les patients atteints d'une maladie cardiaque (et chez de rares personnes dont le cœur est normal). Le traitement est un β-bloquant chez les patients symptomatiques ou un DAI chez ceux dont la fonction ventriculaire gauche est affaiblie (fraction d'éjection < 30 %) et dont la survie sera ainsi prolongée.

Fibrillation ventriculaire (FV)

Il s'agit d'une activation ventriculaire très rapide et irrégulière (voir fig. 10.13), sans effet mécanique et donc sans débit cardiaque. Le pouls est imperceptible ; le patient devient rapidement inconscient, et la respiration cesse (arrêt cardiaque). Le traitement est une défibrillation immédiate (encadré 10.1 – Urgence). En l'absence d'une cause identifiable réversible (par exemple de graves troubles métaboliques durant les deux premiers jours d'un infarctus aigu du myocarde), les survivants d'une FV risquent de mourir subitement ; ce que l'on peut éviter par l'implantation d'un DAI.

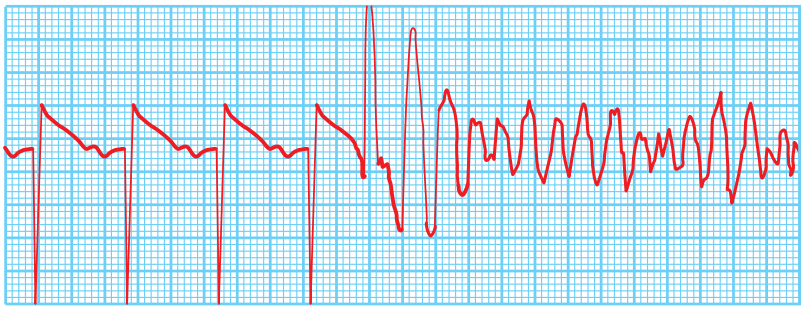


Figure 10.13. Enregistrement de rythme montrant quatre battements de rythme sinusal suivis d'un battement ventriculaire ectopique qui initie la fibrillation ventriculaire.
Le segment ST est élevé en raison d'un infarctus aigu du myocarde.

Syndrome du QT long

Cette repolarisation ventriculaire (intervalle QT) très prolongée peut être causée par des anomalies congénitales (mutations des gènes des canaux sodiques et potassiques), des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie) et divers médicaments, par exemple les antidépresseurs tricycliques, les phénothiazines et les macrolides. Les symptômes sont des palpitations et des syncopes, à la suite d'une TV polymorphe (torsades de pointes, complexes QRS pointus, irréguliers et rapides qui changent continuellement, pointant en alternance vers le haut et vers le bas), qui se termine habituellement spontanément, mais peut dégénérer en FV. Pour les cas acquis, le traitement est celui de la cause sous-jacente et l'injection intraveineuse d'isoprénaline.

Arrêt cardiaque

Le débit cardiaque ayant cessé, le patient perd conscience et passe en apnée ; le pouls n'est plus palpable ; il faut surtout rechercher celui de l'artère carotide. Des dommages cérébraux irréversibles surviennent dans les 3 minutes si une circulation adéquate n'est pas rétablie. L'encadré 10.1 décrit la prise en charge. La réanimation est arrêtée quand le pouls est redevenu perceptible, ou quand toute nouvelle tentative de réanimation paraît vaine. Les soins après la réanimation doivent se concentrer sur le maintien de la saturation artérielle en oxygène (94 à 98 %), sur la glycémie (<10 mmol/l) et l'hypothermie thérapeutique.

Pronostic

Chez de nombreux patients, la réanimation échoue, en particulier chez ceux dont l'arrêt cardiaque survient en dehors d'un hôpital. Pour les patients que l'on a réussi à réanimer, le pronostic est souvent médiocre ; en effet, ils ont le plus souvent une grave maladie cardiaque sous-jacente. Cependant, lors d'un arrêt cardiaque lié à une FV survenue au stade précoce d'un infarctus du myocarde, le pronostic du patient qui vient d'être réanimé est sensiblement le même que celui des autres patients victimes d'infarctus.

Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est un syndrome complexe, conséquence d'un trouble structurel ou fonctionnel qui diminue la capacité du cœur de maintenir un débit suffisant pour répondre aux exigences de l'organisme. Il s'agit d'une affection fréquente, avec une incidence annuelle estimée à 10 % chez les patients de plus de 65 ans. Le pronostic à long terme est défavorable et environ 50 % des patients meurent dans les 5 ans.

Etiologie

Dans les pays développés, une cardiopathie ischémique est la cause la plus commune, alors qu'en Afrique c'est l'hypertension qui est le plus souvent incriminée (tableau 10.5). Tout facteur qui augmente le travail du myocarde (arythmies, anémie, hyperthyroïdie, grossesse, obésité) peut aggraver une insuffisance cardiaque existante ou la déclencher.

Physiopathologie

Quand le cœur décompense, des réactions compensatoires tentent de maintenir le débit cardiaque et la perfusion périphérique. Cependant, avec l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, ces mécanismes sont dépassés et deviennent physiopathologiques. Ils impliquent les éléments suivants.

Tableau 10.5. Causes d'insuffisance cardiaque

Causes principales
Cardiopathie ischémique
Cardiomyopathie (dilatée)
Hypertension
Autres causes
Cardiomyopathie (hypertrophique, restrictive)
Valvulopathie (mitrale, aortique, tricuspide)
Cardiopathie congénitale (communication interauriculaire ou interventriculaire)
Alcool et chimiothérapie, par exemple imatanib, doxorubicine
Circulation hyperdynamique (anémie, hyperthyroïdie, maladie de Paget)
Insuffisance cardiaque droite : infarctus du VD, hypertension pulmonaire, embolie pulmonaire, cœur pulmonaire (maladie pulmonaire obstructive chronique)
Bradycardie ou tachycardie importante
Maladie péricardique (péricardite constrictive, épanchement péricardique)
Infections (maladie de Chagas)

Activation du système nerveux sympathique

La conséquence est une amélioration de la fonction ventriculaire par augmentation du rythme et de la contractilité myocardique. La constriction veineuse redistribue le flux sanguin vers le centre, et l'augmentation du retour veineux dans le cœur (précharge) favorise encore la fonction ventriculaire par le mécanisme de Starling (fig. 10.14). Toutefois, une stimulation sympathique entraîne également une constriction artériolaire, qui amplifie la postcharge, ce qui finira par réduire le débit cardiaque.

Système rénine–angiotensine

La chute du débit cardiaque et l'augmentation du tonus sympathique entraînent une diminution de la perfusion rénale, l'activation du système rénine–angiotensine et donc une augmentation de la rétention d'eau. Cette rétention accrue de sel et d'eau élève encore davantage la pression veineuse et maintient le volume d'éjection systolique par le mécanisme de Starling (fig. 10.14). Toutefois, avec cette augmentation de la rétention de sel et d'eau, la congestion pulmonaire et périphérique provoque de l'œdème et contribue à la dyspnée. L'angiotensine II provoque aussi une constriction artériolaire, augmentant ainsi le travail cardiaque et la postcharge.

Peptides natriurétiques

Les peptides natriurétiques sont sécrétés par les oreillettes (peptide natriurétique auriculaire, ou *atrial natriuretic peptide* [ANP]), par les ventricules (peptide natriurétique cérébral, ou *brain*

ENCADRÉ 10.1 – URGENCE

Soutien vital de base (SVB) – *Basic life support* (BLS)

- Évaluez si le patient est réceptif – le secouez doucement par les épaules en essayant de le faire parler.
- S'il n'y a pas de réponse, occupez-vous des voies respiratoires. Appelez à l'aide et demandez un DEA.

Voies Respiratoires (*Airway*)

- Tournez la victime sur le dos sur une surface ferme.
- Dégagez les voies respiratoires en inclinant la tête et en soulevant le menton – placez votre main sur le front de la victime et inclinez la tête en arrière et, avec le bout des doigts au-dessous du menton, soulevez-le pour ouvrir les voies respiratoires.

Respiration (*Breathing*)

- Gardez les voies respiratoires dégagées, surveillez les mouvements thoraciques et les bruits de la respiration, et détectez l'air expiré par la victime sur votre joue pour une respiration normale. Cette évaluation ne peut dépasser 10 secondes.
- Si la victime ne respire pas normalement, commencez les compressions thoraciques (voir ci-dessous).
- 30 compressions thoraciques sont suivies de 2 insufflations : inclinez la tête de la victime en soulevant son menton, pincez son nez, prenez une grande respiration et appliquez votre bouche largement ouverte autour de celle de la victime afin d'assurer l'étanchéité. Expirez pendant 1 minute. Surveillez les mouvements thoraciques du patient, indiquant une ventilation adéquate.

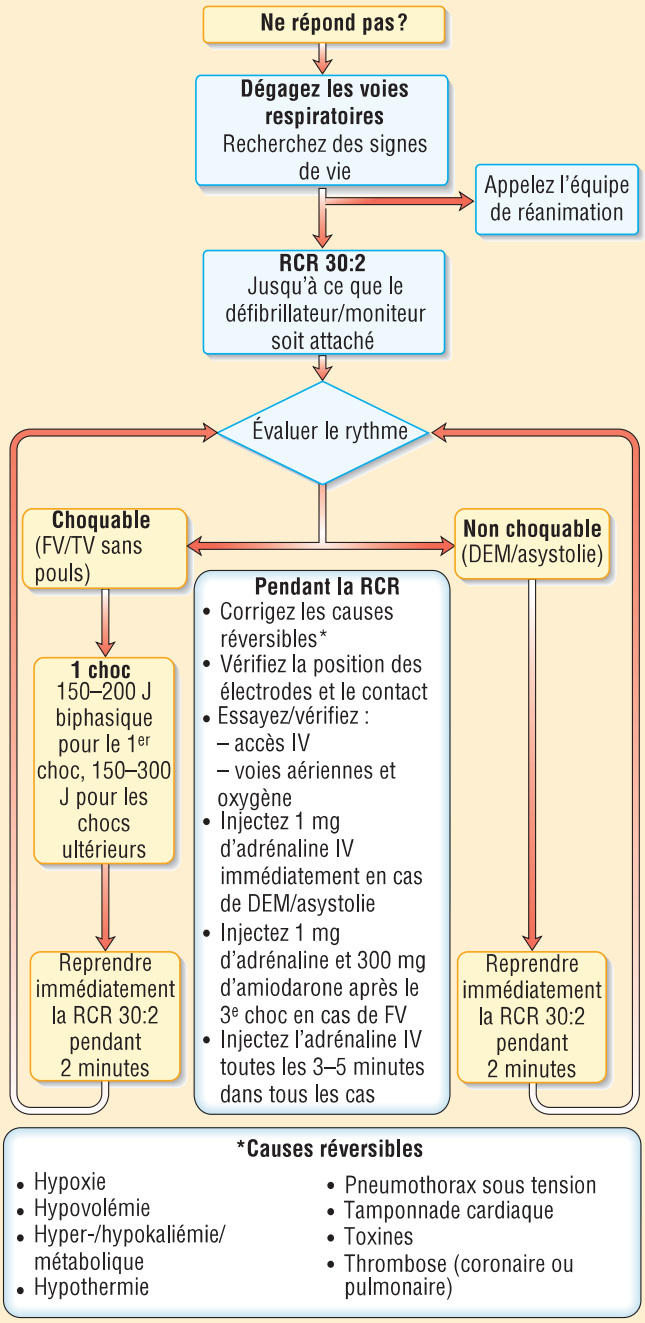
Circulation

- La circulation est restaurée par compressions thoraciques externes.
- Placez le talon d'une main au centre du thorax de la victime. Placez le talon de votre autre main sur le dessus de la première main. Crochetez les doigts de vos mains et, avec les bras tendus, enfoncez le sternum de 5–6 cm. Après chaque compression, relâchez toute pression thoracique.
- Poursuivez les compressions thoraciques et les insufflations dans un rapport de 30 : 2 avec 100 à 120 compressions par minute.
- Fixez les électrodes autocollantes du DEA. Celui-ci enregistre le rythme et, si nécessaire, délivre un choc. Reprenez immédiatement la RCR.

Soutien vital avancé (SVA) – *Advanced life support* (ALS)

- Instaurez dès que l'aide arrive; continuez le massage cardiaque, sauf pendant la défibrillation.
- Administrez de l'O_2 à 100 % par respirateur manuel type Ambu, intubez dès que possible et lancez la ventilation à pression positive.
- Établissez l'accès intraveineux et connectez les dérivations de l'ECG.
- Les médicaments administrés par voie périphérique doivent être suivis d'un rinçage par 20 ml de solution saline à 0,9 %.
- Si l'accès par voie intraveineuse est impossible, administrez les médicaments par voie intraosseuse (tibia et humérus).

ENCADRÉ 10.1 – SUITE



Algorithme de support vital avancé universel*
DEA : défibrillateur externe automatisé; DEM : dissociation électromécanique; FV/TV : fibrillation ventriculaire/tachycardie ventriculaire; RCR : réanimation cardiorespiratoire

*Reproduit avec l'autorisation de l'European Resuscitation Council et de Laerdal Medical Ltd

natriuretic peptide [BNP] appelé ainsi parce qu'il a d'abord été découvert dans le cerveau) et par l'endothélium vasculaire (peptide de type C). Ils exercent des effets diurétiques, natriurétiques et hypotenseurs. Leur action peut être bénéfique, toutefois insuffisante, une réponse compensatoire menant à une réduction de la charge cardiaque (précharge et postcharge).

Dilatation ventriculaire

L'insuffisance myocardique entraîne une réduction du volume sanguin éjecté à chaque battement, et donc une augmentation du volume de sang restant après la systole. Le volume diastolique accru étire les fibres myocardiques et, comme la loi de Starling le suggère, la contraction du myocarde est rétablie. Cependant, une fois que l'insuffisance cardiaque est établie, les

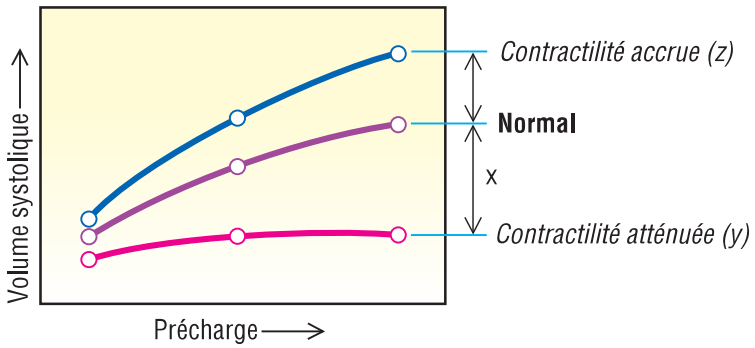


Figure 10.14. Courbe de Starling.
La loi de Starling stipule que le volume d'éjection systolique est directement proportionnel au remplissage diastolique (précharge ou pression ventriculaire en fin de diastole). Lorsque la précharge s'accroît, le volume d'éjection systolique augmente (normal). L'augmentation de la contractilité (par exemple amplifiée par la stimulation sympathique) déplace la courbe vers le haut et vers la gauche (z). Si le ventricule est distendu, le volume d'éjection systolique tombe (x). Dans l'insuffisance cardiaque (y), la courbe de la fonction ventriculaire est relativement plate ; dès lors, l'augmentation de la précharge n'a qu'un effet minime sur le débit cardiaque.

effets compensatoires de la dilatation cardiaque sont limités par l'aplatissement de la courbe de Starling. Finalement, la pression veineuse accrue contribue au développement d'un œdème pulmonaire et périphérique. En outre, comme le diamètre ventriculaire augmente, une plus grande pression est requise dans le myocarde pour expulser un volume sanguin donné, et les besoins en oxygène augmentent.

Remodelage ventriculaire

Ce sont des processus d'hypertrophie, de perte des myocytes et d'augmentation de la fibrose interstitielle qui tous contribuent à la défaillance progressive et irréversible de la pompe (contractile). Le processus est multifactoriel et comprend l'apoptose des myocytes ainsi que des changements dans l'expression des gènes de protéines contractiles cardiaques (par exemple la myosine).

Caractéristiques cliniques

Chez la plupart des patients, l'insuffisance cardiaque se manifeste de manière insidieuse.

Les syndromes cliniques sont les suivants.

- *Dysfonction systolique ventriculaire gauche (DSVG).* Elle est souvent causée par une cardiopathie ischémique, mais peut également être liée à une valvulopathie et à l'hypertension.
- *Dysfonction systolique ventriculaire droite (DSVD).* Elle est secondaire à une DSVG et à une hypertension pulmonaire primaire ou secondaire, à un infarctus du ventricule droit ou à une maladie cardiaque congénitale de l'adulte.
- *Insuffisance cardiaque diastolique* (ou insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection normale). Ce syndrome comporte des symptômes et signes d'insuffisance cardiaque, mais la fraction d'éjection ventriculaire gauche est normale ou quasi normale (au-dessus de 45 à 50 %). L'échocardiographie montre des signes de dysfonction diastolique (par exemple une insuffisance de relaxation et de remplissage, généralement avec hypertrophie du ventricule gauche). Les troubles du remplissage ventriculaire diastolique entraînent une diminution du débit cardiaque.

Symptômes

Il s'agit notamment de dyspnée d'effort, d'orthopnée, de dyspnée nocturne paroxystique et de fatigue.

Signes

On retrouve un ou plusieurs des signes suivants : cardiomégalie avec un choc de pointe déplacé, troisième et quatrième bruits cardiaques, PVJ élevée, tachycardie, hypotension, crépitements pulmonaires aux bases, épanchement pleural, œdème des chevilles (dans la région sacrée chez les patients alités), ascite et hépatomégalie douloureuse.

La classification de l'insuffisance cardiaque proposée par la New York Heart Association (tableau 10.6) est utile pour l'évaluation de la gravité et de la réponse au traitement.

Tableau 10.6. Classification de l'insuffisance cardiaque par la New York Heart Association (NYHA)

Classe 1	Aucune limitation : des efforts physiques normaux ne provoquent pas de fatigue, dyspnée ou palpitations inhabituelles
Classe II	Légère limitation : pas de symptômes au repos mais des efforts normaux provoquent fatigue, palpitations ou dyspnée
Classe III	Limitation marquée : le patient se sent toujours bien au repos, mais un effort minime provoque déjà des symptômes
Classe IV	Les symptômes d'insuffisance cardiaque se manifestent au repos et sont exacerbés par une activité physique

Examens

Les examens chez un patient présentant des symptômes et des signes d'insuffisance cardiaque visent à confirmer objectivement la dysfonction cardiaque (habituellement par l'échocardiographie) et à identifier la cause (fig. 10.15).

- *Radiographie thoracique.* Elle montre une hypertrophie cardiaque et les caractéristiques de l'insuffisance ventriculaire gauche, mais peut être normale.
- *ECG.* Il informe sur les causes sous-jacentes, par exemple arythmies, ischémie, ou hypertrophie ventriculaire gauche dans l'hypertension.
- *Tests sanguins.* Hémogramme complet pour rechercher une anémie, qui peut aggraver l'insuffisance cardiaque ; biochimie hépatique, qui peut être altérée en raison de la congestion hépatique ; glycémie (pour le diabète) ; électrolytes et urée, comme référence de base avant le traitement par un diurétique et un inhibiteur de l'ECA ; et tests de fonction thyroïdienne chez les personnes âgées et celles souffrant de fibrillation auriculaire. Le BNP (*brain natriuretic peptide*) est une hormone natriurétique sécrétée

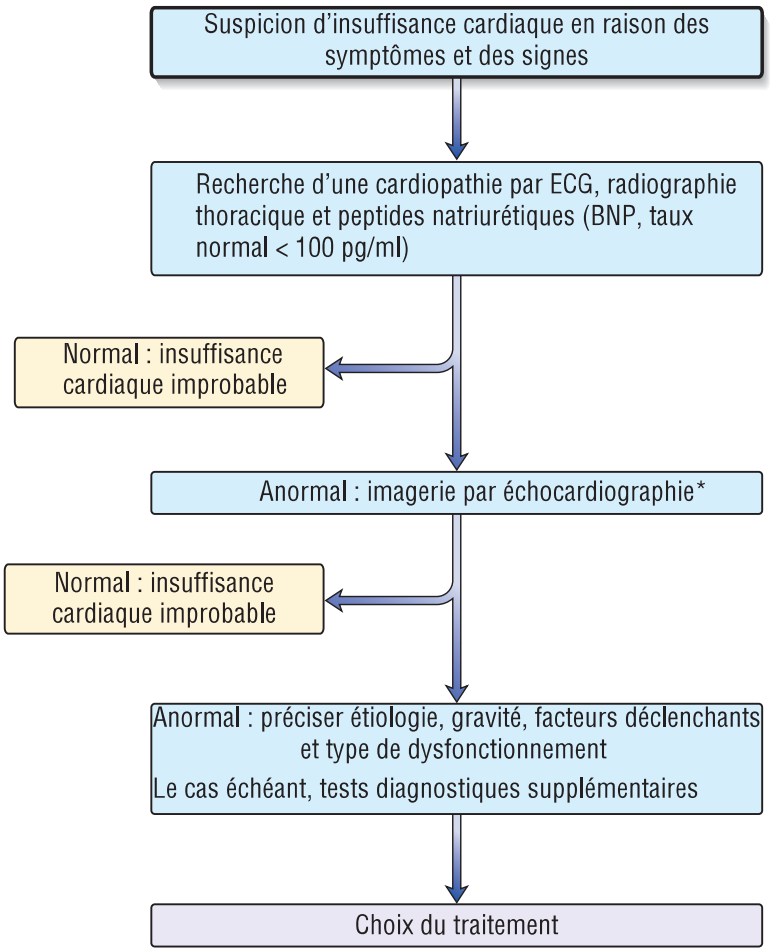


Figure 10.15. Algorithme diagnostique de l'insuffisance cardiaque.
*Avant le test BNP chez les patients avec un infarctus du myocarde antérieur.
À partir de l'European Society of Cardiology et des NICE guidelines.

dans la circulation par les ventricules; une concentration plasmatique normale (< 100 pg/ml) exclut une insuffisance cardiaque. Le fragment N-terminal (NTproBNP) libéré du pro-BNP peut aussi être dosé.

- *Echocardiographie*. Elle est réalisée chez tous les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Elle permet une évaluation de la pression systolique du ventricule et de la fonction diastolique; elle peut mettre en évidence, dans certaines zones, des anomalies cinétiques pariétales et peut révéler l'étiologie de l'insuffisance cardiaque. Une fraction d'éjection < 0,45 est généralement acceptée comme preuve de dysfonction systolique.
- *Autres examens*. Le cathétérisme cardiaque, l'imagerie de perfusion au thallium, la TEP, l'IRM cardiaque ou l'échocardiographie de stress sous dobutamine peuvent être utiles chez certains patients. On peut ainsi repérer ceux dont le *myocarde est «hibernant»* (une région dont la contractilité myocardique est altérée en raison de la persistance d'un flux coronaire réduit) et chez qui la revascularisation améliorera la fonction ventriculaire gauche et le pronostic à long terme.

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

Les objectifs du traitement sont : soulager les symptômes, contrôler la maladie responsable du dysfonctionnement cardiaque, retarder l'aggravation de la maladie, améliorer la qualité de vie et prolonger la survie (tableau 10.7).

Traitement médicamenteux

Vasodilatateurs

- Les *inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine* (IECA), par exemple perindopril, lisinopril et quinapril, inhibent la production d'angiotensine II, un puissant vasoconstricteur, et augmentent la concentration d'un vasodilatateur, la bradykinine. Ils amplifient l'excrétion rénale d'eau et de sel et augmentent le débit cardiaque en réduisant la postcharge. Ils améliorent les symptômes, limitent le développement d'une insuffisance cardiaque progressive et prolongent la survie; ils devraient être prescrits à tous les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Le principal effet secondaire est l'hypotension à la première dose. Ce traitement doit donc commencer avec une faible dose et augmenter progressivement tous les 2 jours jusqu'à la dose optimale, avec une surveillance régulière de la pression artérielle et un contrôle de la

Tableau 10.7. Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

Mesures générales*
Education des patients et de la famille
Activité physique : réduite au cours des exacerbations afin d'alléger le travail du cœur. En cas d'insuffisance cardiaque compensée, encourager des activités modérées (par exemple marche de 20–30 minutes 3–5 fois par semaine)
Régime alimentaire et style de vie : maigrir si nécessaire, régime sans sel ajouté, éviter l'alcool (effets inotropes négatifs), arrêter de fumer
Vacciner contre le pneumocoque et la grippe
Corriger les facteurs aggravants, par exemple arythmie, anémie, hypertension et infection pulmonaire
Conduite automobile : sans restriction, sauf si l'insuffisance cardiaque est symptomatique; conduite de camions ou d'autobus interdite
Activité sexuelle : dire aux patients sous nitrate de ne pas prendre d'inhibiteur de phosphodiestérase de type 5
Traitement pharmacologique
Inhibiteur de l'ECA (ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, ARA)*
β-bloquant*
Diurétique
Spironolactone/éplérénone
Digoxine
Vasodilatateurs
Agents inotropes
Traitement non pharmacologique (dans certains cas)
Revascularisation (pontage aortocoronarien)
Resynchronisation cardiaque (stimulation biventriculaire)
Défibrillateur automatique implantable
Remplacement des valves malades
Réparation d'une maladie cardiaque congénitale
Transplantation cardiaque
Dispositif d'assistance ventriculaire gauche et cœur artificiel (en attendant la transplantation)

* Chez tous les patients. Les IECA (ARA) et les β-bloquants améliorent le pronostic.

kaliémie et de la fonction rénale. La créatinémie augmente normalement d'environ 10 à 15 % au cours d'une thérapie par IECA.

- Les *antagonistes des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II* (ARA) (par exemple losartan, ibersartan, candésartan et valsartan) bloquent la liaison de l'angiotensine II au récepteur de type 1 (AT1) et sont indiqués comme traitement de deuxième ligne chez des patients intolérants aux IECA. Contrairement aux IECA, ils n'affectent pas le métabolisme de la bradykinine et ne provoquent pas de la toux. Les IECA et les ARA sont contre-indiqués chez les patients atteints d'une sténose bilatérale des artères rénales.
- *Vasodilatateurs*. Le mononitrate d'isosorbide (vasodilatateur qui réduit la précharge) en combinaison avec l'hydralazine (vasodilatateur artériolaire qui réduit la postcharge) améliore les symptômes et la survie ; il est utilisé chez des patients intolérants aux IECA et ARA.

β-bloquants

Le bisoprolol, le carvédilol et le nébivolol améliorent les symptômes et réduisent la mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique stable. On pense que cet effet résulterait du blocage du système sympathique activé chroniquement. Ils doivent être pris d'abord à faible dose, celle-ci étant augmentée progressivement pour atteindre la posologie adéquate.

Diurétiques (voir tableau 8.4 et chap. 8)

Les diurétiques sont utilisés chez les patients ayant une surcharge liquidienne. Ils agissent en favorisant l'excrétion rénale du sodium, avec une excrétion d'eau comme effet secondaire. La perte de liquide réduit les pressions de remplissage ventriculaire (précharge) et diminue ainsi la congestion pulmonaire et systémique

- Les *diurétiques de l'anse*, par exemple le furosémide (20 à 40 mg par jour, maximum 250 à 500 mg par jour) et le bumétanide sont des diurétiques puissants utilisés dans l'insuffisance cardiaque modérée/grave. Lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse, ils induisent également une dilatation veineuse, un effet bénéfique indépendant de leur activité diurétique.
- Les *diurétiques thiazidiques*, par exemple le bendrofluméthiazide (2,5 mg par jour, maximum 10 mg par jour), sont des diurétiques légers qui inhibent la réabsorption du sodium dans le tubule rénal distal. L'exception est la métolazone (2,5 mg par jour, maximum 10 mg par jour), qui provoque une diurèse profonde et n'est utilisée que dans l'insuffisance cardiaque grave et résistante.
- *Antagonistes de l'aldostérone*. La spironolactone et l'éplérénone sont des diurétiques relativement faibles avec une action d'épargne potassique. La spironolactone (25 mg par jour) en association avec un traitement conventionnel améliore la survie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée/grave et doit être prescrite à tous ces patients. Cependant, la gynécomastie ou des douleurs mammaires sont un effet secondaire courant. L'éplérénone réduit la mortalité chez les patients atteints d'infarctus aigu du myocarde et d'insuffisance cardiaque.

Digoxine

La digoxine est indiquée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et de fibrillation auriculaire. Elle est également utilisée comme traitement d'appoint chez les patients en rythme sinusal qui demeurent symptomatiques malgré le traitement standard (vasodilatateurs, β-bloquants, diurétiques).

Inotropes

Les inotropes sont parfois utilisés chez les patients ne répondant pas aux médicaments oraux (voir chap. 12).

Traitement non pharmacologique

- *Revascularisation*. La maladie coronarienne est la cause la plus fréquente d'insuffisance cardiaque. La revascularisation par angioplastie et endoprothèse ou la chirurgie peuvent entraîner une amélioration des anomalies régionales de la cinétique pariétale chez près d'un tiers des patients et peuvent donc avoir un rôle à jouer chez certains patients.
- *Resynchronisation cardiaque* (stimulation biventriculaire). Elle vise à améliorer la coordination des oreillettes et des ventricules. Elle est indiquée pour les patients atteints de dysfonction systolique ventriculaire gauche qui ont des symptômes modérés ou graves d'insuffisance cardiaque et un QRS élargi à l'ECG.

- *Défibrillateur implantable (DAI).* Il est indiqué pour les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche <30 % sous traitement médical optimal. Il réduit le risque de mort subite due à une tachyarythmie ventriculaire.
- *Transplantation cardiaque.* C'est le traitement de choix pour les jeunes patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère réfractaire. La survie à 1 an est de plus de 90 %, et de 75 % à 5 ans. La mort est habituellement due directement à l'intervention, au rejet d'organe et à une infection résistante secondaire au traitement immunosuppresseur. Après cette période, la plus grande menace est l'athérosclérose coronarienne accélérée, dont la cause est inconnue.

Pronostic

Habituellement, l'état du patient se détériore progressivement, ce qui nécessite des doses accrues de diurétiques et parfois une hospitalisation. Le pronostic est défavorable chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque importante (essoufflement au repos ou au moindre effort), le taux de survie à 1 an étant de 50 %.

Insuffisance cardiaque aiguë

L'insuffisance cardiaque aiguë est une urgence médicale ; gauche ou droite, elle se développe en quelques minutes ou quelques heures. L'étiologie est similaire à celle de l'insuffisance cardiaque chronique et les examens initiaux sont les mêmes (ECG, radiographie pulmonaire, tests sanguins, échographie cardiaque transthoracique), avec des tests supplémentaires comme le dosage de la troponine sérique (nécrose myocardique) et des D-dimères (embolie pulmonaire).

Caractéristiques cliniques

Plusieurs syndromes cliniques sont définis :

- décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque chronique ;
- insuffisance cardiaque hypertensive – hypertension artérielle, fonction ventriculaire gauche préservée, œdème pulmonaire à la radiographie thoracique ;
- œdème pulmonaire aigu – dyspnée aiguë, tachycardie, sueurs profuses (hyperactivité sympathique), sifflements et craquements pulmonaires, hypoxie, œdème pulmonaire à la radiographie thoracique ;
- choc cardiogénique – hypotension, tachycardie, oligurie, extrémités froides ;
- insuffisance cardiaque à débit élevé – par exemple choc septique. Extrémités chaudes, congestion pulmonaire et pression artérielle pouvant être basse ;
- insuffisance cardiaque droite – débit cardiaque faible, élévation de la PVJ, hépatomégalie, hypotension.

Soins

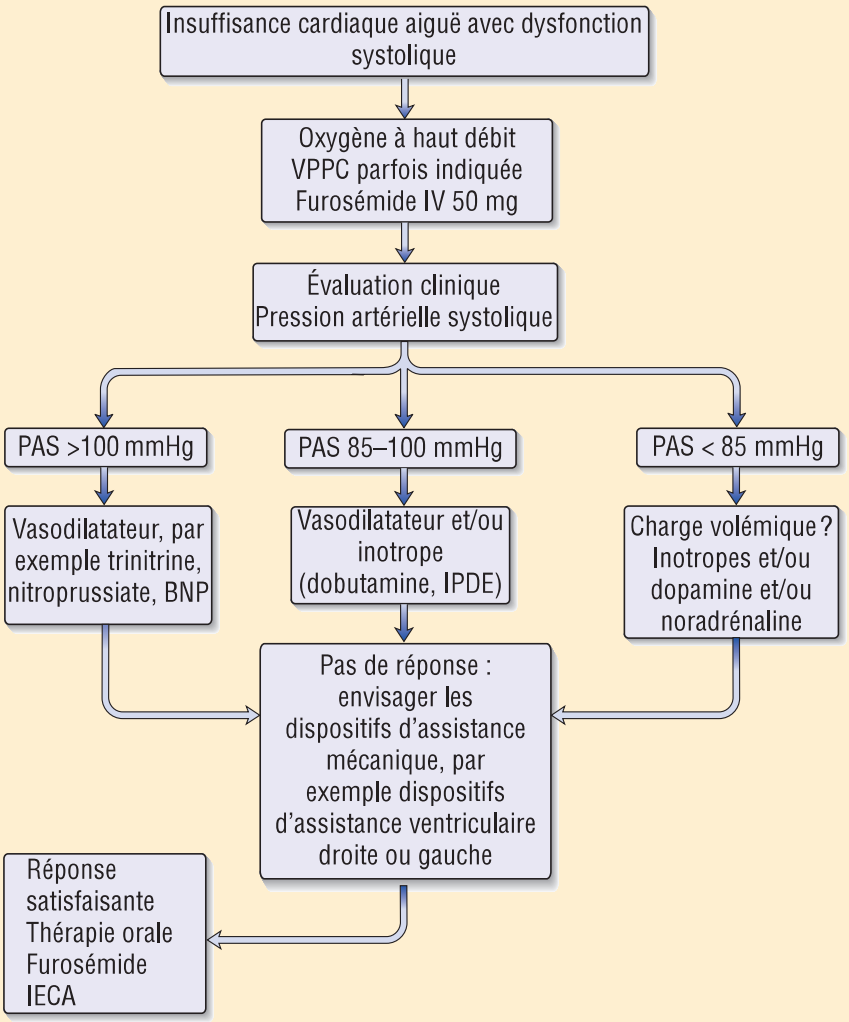
Dans de nombreux cas, le patient est dans un tel état que le traitement (encadré 10.2 – Urgence) doit commencer avant que les résultats des examens ne soient connus. Les patients sont pris en charge dans une unité de soins pour malades hautement dépendants. Tous nécessitent des anticoagulants prophylactiques, par exemple l'énoxaparine. Certains patients auront besoin d'une canulation veineuse centrale, de lignes artérielles et d'une canulation de l'artère pulmonaire. Ces mesures permettront l'orientation et le suivi de la thérapie. Le traitement initial comprend l'oxygénothérapie, l'administration de diurétiques (furosémide 50 mg IV) et d'un vasodilatateur (trinitrine, perfusion intraveineuse de 50 mg dans 50 ml de solution saline à 0,9 % à 2 à 10 ml/h), à la condition que la pression artérielle systolique soit >85 mmHg. Un soutien inotrope peut être ajouté chez les patients qui ne répondent pas au traitement initial.

Maladie cardiaque ischémique

L'ischémie myocardique est la conséquence d'un déséquilibre entre la demande myocardique et l'apport d'oxygène au muscle cardiaque. La cause la plus fréquente est l'athérome coronaire (maladie coronarienne), qui entraîne une obstruction durable au flux sanguin. Des causes moins fréquentes sont une thrombose coronarienne, un spasme ou, rarement, une artérite (par exemple une polyartérite). La demande accrue en oxygène due à une augmentation du débit cardiaque se produit dans la thyrotoxicose ou l'hypertrophie du

ENCADRÉ 10.2–URGENCE

Traitement d'une insuffisance cardiaque aiguë avec dysfonction systolique



BNP : *brain natriuretic peptide*; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IPDE : inhibiteur de la phosphodiestérase; PAS : pression artérielle systolique; VPPC : Ventilation en pression positive continue (Voir chap.12).

myocarde (par exemple en cas de sténose aortique ou d'hypertension).

La maladie coronarienne (MC) est la principale cause de décès dans de nombreuses parties du monde, y compris l'Europe. Cependant, dans la dernière décennie, le taux de mortalité en Europe a chuté. L'athérome consiste en plaques d'athérosclérose (accumulation de lipides, de macrophages et de cellules musculaires lisses dans l'intima des artères) qui diminuent la lumière de l'artère. Les facteurs de risque énumérés ci-dessous contribuent au développement de l'athérome par dysfonction endothéliale vasculaire, d'anomalies biochimiques, de facteurs immunologiques et de l'inflammation. Certains de ces facteurs de risque sont irréversibles, alors que d'autres peuvent être corrigés.

Facteurs de risque irréversibles de la maladie coronarienne

- *Âge.* La fréquence de MC augmente avec l'âge. Elle est rare chez les jeunes, sauf en cas d'hyperlipidémie familiale (voir chap. 15).
- *Sexe.* Les hommes sont plus souvent atteints que les femmes, mais l'incidence chez les femmes après la ménopause est similaire à celle des hommes, peut-être en raison de la perte de l'effet protecteur des estrogènes.
- *Antécédents familiaux.* La MC survient souvent chez plusieurs membres d'une même famille. Il n'est pas clair, cependant, si l'histoire familiale est un facteur de risque indépendant car beaucoup d'autres facteurs sont familiaux. Un antécédent familial positif

concerne les patients dont un parent au premier degré a développé une cardiopathie ischémique avant l'âge de 50 ans.

Facteurs de risque potentiellement modifiables

- *Hyperlipidémie.* Le risque de MC est directement lié au taux de cholestérol sérique, mais la relation est inverse avec les lipoprotéines de haute densité (HDL). Des taux élevés de triglycérides sont également liés indépendamment à l'athérome coronaire. La diminution du cholestérol sérique ralentit l'aggravation de l'athérosclérose coronarienne et fait régresser la maladie.
- *Tabagisme.* Il augmente le risque de MC, surtout chez les hommes. Après 10 ans d'abstention, ce risque peut revenir à la normale.
- *Hypertension* (systolique et diastolique). Elle entraîne une incidence accrue de MC.
- *Facteurs métaboliques.* Le diabète, une tolérance au glucose anormale, une glycémie à jeun élevée, le manque d'exercice et l'obésité, tous ces facteurs ont été liés à une augmentation de l'incidence de l'athérome.
- *Régimes.* Les régimes riches en graisses (en particulier en graisses saturées) et un faible apport d'antioxydants (fruits et légumes) sont associés à la MC.
- *Autres facteurs de risque.* Le manque d'exercice, des facteurs psychosociaux (stress au travail, manque de soutien social, dépression), une élévation des taux sériques de protéine C réactive (marqueur d'inflammation), une forte consommation d'alcool et une augmentation de facteurs de coagulation (fibrinogène, facteur VII et homocystéine) sont également associés à la MC, tandis que la consommation modérée d'alcool (1 à 2 verres par jour) est associée à un risque réduit de MC.

Estimation du risque cardiovasculaire

Les patients atteints de maladie cardiovasculaire symptomatique (maladie coronarienne, AVC et maladie vasculaire périphérique) sont considérés comme étant à risque élevé de futurs accidents vasculaires. Ils doivent modifier fortement leur mode de vie et requièrent une pharmacothérapie pour atteindre un profil de risque plus favorable ; c'est la prévention secondaire. Chez les personnes asymptomatiques apparemment en bonne santé, le risque de maladie cardiovasculaire peut aussi être estimé sur la base de fiches de prévision qui prennent en compte un certain nombre de facteurs, par exemple le diabète, l'hypertension artérielle et le profil lipidique. Les sujets dont le risque cardiovasculaire à 10 ans dépasse 20 % devraient également se soumettre à des mesures préventives, à savoir la prévention primaire.

Angor

L'angor, ou angine de poitrine, est un terme désignant les douleurs thoraciques provenant d'une ischémie myocardique.

Caractéristiques cliniques

L'angor est habituellement décrit comme une douleur thoracique rétrosternale, centrale, écrasante, survenant à l'effort et soulagée par le repos en quelques minutes. Elle est souvent exacerbée par un temps froid, la colère et l'excitation, et elle irradie fréquemment dans les bras et le cou. Il existe diverses variantes de l'angor classiques.

- *Angor de décubitus* – il survient en position couchée.
- *Angor nocturne* – il survient la nuit et peut réveiller le patient.
- *Angor de Prinzmetal* – il est causé par un spasme des artères coronaires, qui survient sans provocation et habituellement au repos.
- *Angor instable* – sa gravité augmente rapidement ; il survient au repos ou est d'apparition récente (moins de 1 mois) (voir « Syndromes coronariens aigus »).
- *Syndrome X cardiaque* – ces patients souffrent d'angor, ont un test d'effort positif, mais des artères coronaires normales à l'angiographie. On pense que les causes sont des anomalies fonctionnelles de la microcirculation coronaire. Les implications pronostiques et thérapeutiques ne sont pas connues.

L'examen physique chez les patients souffrant d'angor est souvent normal, mais il doit inclure une recherche des facteurs de risque (par exemple hypertension et xanthélasma, qui est un

signe d'hyperlipidémie) et des causes sous-jacentes (par exemple sténose aortique).

Diagnostic

Le diagnostic de l'angor repose surtout sur l'histoire clinique. Parfois, une douleur pariétale thoracique ou un reflux gastro-œsophagien provoque une confusion diagnostique (voir tableau 10.2).

Examens

- L'ECG au repos peut montrer une dépression du segment ST et un aplatissement ou une inversion de l'onde T pendant une attaque. L'ECG est habituellement normal entre les crises.
- L'ECG du test d'effort est positif chez la plupart des personnes atteintes de MC, mais un test normal n'exclut pas le diagnostic. Un décalage du segment ST (> 1 mm) à une faible charge de travail (moins de 6 minutes après le début du protocole de Bruce) ou une chute paradoxale de la pression artérielle à l'effort indique généralement une MC grave, qui doit faire l'objet d'une angiographie coronaire.
- Chez les patients qui ne peuvent effectuer un exercice ou qui ont des anomalies de l'ECG de base interférant avec l'interprétation de l'épreuve d'effort, on recourt à d'autres protocoles comme le stress pharmacologique avec imagerie de perfusion myocardique ou échocardiographie (voir plus haut). Ils peuvent également s'avérer utiles chez les patients dont les résultats du test d'effort sont équivoques.
- La coronarographie est parfois utilisée chez les patients souffrant de douleur thoracique, mais chez qui le diagnostic d'angor reste incertain. Plus souvent, elle sert à délimiter l'anatomie des coronaires avant qu'elles ne fassent l'objet d'une intervention coronarienne (voir plus loin), chirurgicale ou non. On recourt de plus en plus à l'angiographie coronarienne par TDM ou par IRM cardiovasculaire pour obtenir des informations sur l'anatomie coronaire.

Soins

L'objectif des soins est double :

- identifier et traiter les facteurs de risque de MC et appliquer la prévention secondaire ;
- traiter les symptômes angineux.

Prévention secondaire

Les patients souffrant d'angor courent un risque élevé d'accident cardiovasculaire, notamment un infarctus du myocarde, une mort subite et un AVC. Les modifications des facteurs de risque ont un effet bénéfique sur la morbidité et la mortalité ; ils comprennent l'abandon du tabac, le contrôle de l'hypertension, le maintien d'un poids corporel idéal, l'exercice régulier et le contrôle glycémique en cas de diabète. De plus, l'aspirine et les statines réduisent le risque ultérieur.

- L'aspirine (75 mg par jour) inhibe la cyclo-oxygénase plaquettaire et la formation de thromboxane A_2, un agent agrégant, et réduit le risque d'accidents coronariens chez les patients atteints de MC. Le clopidogrel (75 mg par jour) est une alternative lorsque l'aspirine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée.
- Les hypolipémiants réduisent la mortalité et l'incidence d'infarctus du myocarde chez les patients atteints de coronaropathie et devraient être prescrits aux patients afin d'atteindre un taux de cholestérol inférieur à 5,0 mmol/l. Les directives quant au traitement hypolipidémiant sont présentées au chapitre 15. Une statine est recommandée à moins que les triglycérides ne dépassent 3,5 mmol/l, auquel cas un fibrate est indiqué.

Traitement symptomatique

Les crises sont traitées par un comprimé sublingual de trinitrine ou par pulvérisation. Il faut recommander aux patients d'y recourir avant l'effort, plutôt que d'attendre que la douleur ne se manifeste. Le principal effet secondaire est une brusque et violente céphalée, que le patient peut soulager en avalant le comprimé ou en le crachant.

La plupart des patients auront besoin d'une thérapie prophylactique régulière. Les nitrates, les β-bloquants ou les antagonistes du calcium sont les plus couramment utilisés, le traitement étant adapté à chaque patient. Certains auront besoin d'une thérapie combinée et, pour ceux qui ne répondent pas au traitement médical, d'une revascularisation.

- Les *β-bloquants*, par exemple l'aténolol et le métoprolol, réduisent le rythme cardiaque et la force de contraction ventriculaire et, dès lors, les besoins myocardiques en oxygène.

- Les *antagonistes du calcium*, par exemple le diltiazem, l'amlodipine, bloquent l'afflux de calcium dans la cellule et son utilisation. Ils détendent les artères coronaires et diminuent la force de contraction du ventricule gauche, allégeant ainsi les besoins en oxygène. Les effets secondaires (orthostatisme postural, céphalées, œdème des chevilles) sont le résultat d'une vasodilatation systémique. De fortes doses d'un autre antagoniste du calcium, la nifédipine, accroissent la mortalité et ne devraient pas être utilisées dans cette indication (en raison du risque de diminution trop brutale de la pression artérielle [NdT]).
- Les *nitrates* réduisent la pression veineuse et diastolique intracardiaque, ainsi que l'impédance de la vidange du ventricule gauche, et dilatent les artères coronaires. Diverses préparations à libération lente sont disponibles : systèmes transdermiques, pastilles buccales et préparations orales à longue durée d'action, par exemple le mononitrate d'isosorbide et le dinitrate d'isosorbide. Les céphalées sont le principal effet secondaire, mais elles tendent à s'atténuer avec une utilisation continue.
- Les *autres traitements* sont habituellement réservés aux patients chez qui les médicaments précédents sont contre-indiqués ou n'ont pas d'effets satisfaisants. Le *nicorandil* combine une activité semblable à celle des nitrates avec un blocage des canaux potassiques ; il a des propriétés vasodilatatrices à la fois artérielles et veineuses. La *ranolazine* interagit avec les canaux sodiques et peut améliorer la tolérance à l'effort, mais allonge l'intervalle QT. L'*ivabradine* inhibe le courant I_f provenant du sinus et ralentit ainsi la fréquence cardiaque. Elle est prescrite aux patients intolérants aux β-bloquants ou chez qui ceux-ci sont contre-indiqués.

Lorsque l'angor s'aggrave ou persiste en dépit des mesures générales et d'un traitement médical optimal, il faut envisager une intervention coronarienne percutanée ou un pontage aortocoronarien (PAC).

Intervention coronarienne percutanée (ICP)

Les lésions athéromateuses localisées sont dilatées au moyen d'un ballonnet gonflable introduit par cathétérisme. La pose d'une endoprothèse (*stent*) réduit le risque d'occlusion vasculaire aiguë et la fréquence de resténose. Cette technique est largement utilisée en cas d'angor dû à des plaques athéromateuses non calcifiées isolées et proximales. Les complications sont l'infarctus aigu du myocarde, la nécessité d'un PAC en urgence, la resténose et la mort. Une bithérapie antiplaquettaire à base d'aspirine et de clopidogrel est régulièrement prescrite. L'ajout d'un antagoniste de la glycoprotéine plaquettaire IIb/IIIa (tirofiban, eptifibade, abciximab) a encore réduit les complications liées au procédé. Les endoprothèses à élution médicamenteuse, qui libèrent des agents antiprolifératifs (sirolimus, paclitaxel), réduisent encore le taux de resténose, mais comportent un risque de thrombose tardive de l'endoprothèse.

Pontage aortocoronarien

On utilise l'artère mammaire interne gauche ou droite pour contourner les sténoses de l'artère coronarienne, respectivement antérieure descendante gauche ou droite. Moins fréquemment, la veine saphène de la jambe est anastomosée entre l'aorte proximale et l'artère coronaire distale par rapport à l'obstruction. Cette intervention soulage l'angine de poitrine avec succès dans environ 90 % des cas et, lorsqu'elle est effectuée pour une obstruction du tronc principal gauche ou tritronculaire, de meilleures durée et qualité de vie peuvent être attendues. Le taux de mortalité opératoire est inférieur à 1 %. Chez la plupart des patients, l'angor récidive finalement à cause de l'athérosclérose accélérée du greffon (en particulier en cas de greffe de veine), qui peut être traitée par endoprothèse.

Syndromes coronariens aigus

Les syndromes coronariens aigus (SCA) englobent un spectre de maladies coronariennes instables. Le mécanisme commun à tous les SCA est la rupture ou l'érosion de la capsule fibreuse d'une plaque d'athérome coronaire, avec la formation subséquente d'un caillot riche en plaquettes et une vasoconstriction induite par la sérotonine et le thromboxane A_2 libérés par les plaquettes. Les patients présentant un SCA comprennent les tableaux cliniques suivants :

- angor instable ;
- infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI, pour *non-ST-elevation myocardial infarction*) ;

- infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI, pour *ST-elevation myocardial infarction*).

L'angor instable diffère du NSTEMI par le fait que, dans ce dernier, le thrombus occlusif cause des lésions myocardiques et une élévation des marqueurs sériques (troponine et créatine kinase). Chez les patients présentant des symptômes évocateurs de SCA, la troponine doit être dosée dès l'arrivée à l'hôpital et 12 heures après l'apparition des symptômes ; une troponine sérique normale après 12 heures suggère le diagnostic d'angor instable, plutôt que d'infarctus. Dans l'angor instable et le NSTEMI, l'ECG peut être normal ou montrer des signes d'ischémie, avec une inversion de l'onde T et/ou une dépression du segment ST. Si le traitement est insuffisant, tant l'angor instable que le NSTEMI peuvent se compliquer d'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI). Dans ce cas, l'occlusion de l'artère coronaire par un thrombus est complète et les symptômes sont généralement plus graves ; l'ECG devient alors typique d'infarctus (voir ci-dessous) et les deux marqueurs sériques, troponine et créatine kinase, sont élevés.

Caractéristiques cliniques

Le diagnostic de SCA est posé chez un patient souffrant soit d'angor connu et dont la douleur s'aggrave au moindre effort, soit de douleurs thoraciques au repos, soit d'une douleur thoracique non soulagée par les nitrates ou le repos dans le délai habituel. Chez certains patients, la douleur thoracique est absente et le syndrome se manifeste par un collapsus, une arythmie ou un début d'insuffisance cardiaque. Les patients sans angor précédent peuvent également se présenter pour la première fois avec un SCA. Chez tous les patients, il faut aussi envisager les autres causes de douleur thoracique, par exemple une dissection aortique, des douleurs musculaires ou squelettiques, le syndrome du reflux gastro-œsophagien.

Traitement

L'encadré 10.3 – Urgence décrit les premières mesures diagnostiques et thérapeutiques à prendre devant un patient suspect de SCA.

- *Traitement antiplaquettaire.* En l'absence de contre-indications, l'aspirine (300 mg initialement, puis 75 mg par jour) est indiquée chez tous les patients. Elle réduit le risque d'accident vasculaire ultérieur et de mort et doit être prise à vie. Le clopidogrel (300 mg initialement, puis 75 mg par jour) est également prescrit pour une durée de 12 mois. Des inhibiteurs du récepteur plaquettaire, la glycoprotéine IIb/IIIa, sont ajoutés chez les patients à haut risque (voir ci-dessous).
- *Antithrombines.* L'héparine interfère avec la formation de thrombus sur le site de la rupture de plaque et réduit le risque d'événements ischémiques et la mort. L'héparine de bas poids moléculaire, par exemple énoxaparine 1 mg/kg SC deux fois par jour, a une meilleure efficacité que l'héparine non fractionnée. Le traitement doit être d'au moins 48 heures. Le fondaparinux, pentasaccharide synthétique, inhibe le facteur Xa de la coagulation ; le risque de saignement est plus faible qu'avec l'héparine et peut devenir l'antithrombine de choix dans le SCA.
- *Agents anti-ischémie.* Les nitrates sont pris par voie sublinguale ou administrés par perfusion intraveineuse jusqu'à 24 à 48 heures si la douleur persiste. Les β-bloquants, par exemple le métoprolol, sont les anti-angineux oraux de choix en première ligne compte tenu de leurs effets préventifs secondaire en cas de MC.
- *Stabilisation de la plaque.* Les statines et un inhibiteur de l'ECA, maintenus à long terme, réduisent les futurs accidents cardiovasculaires.

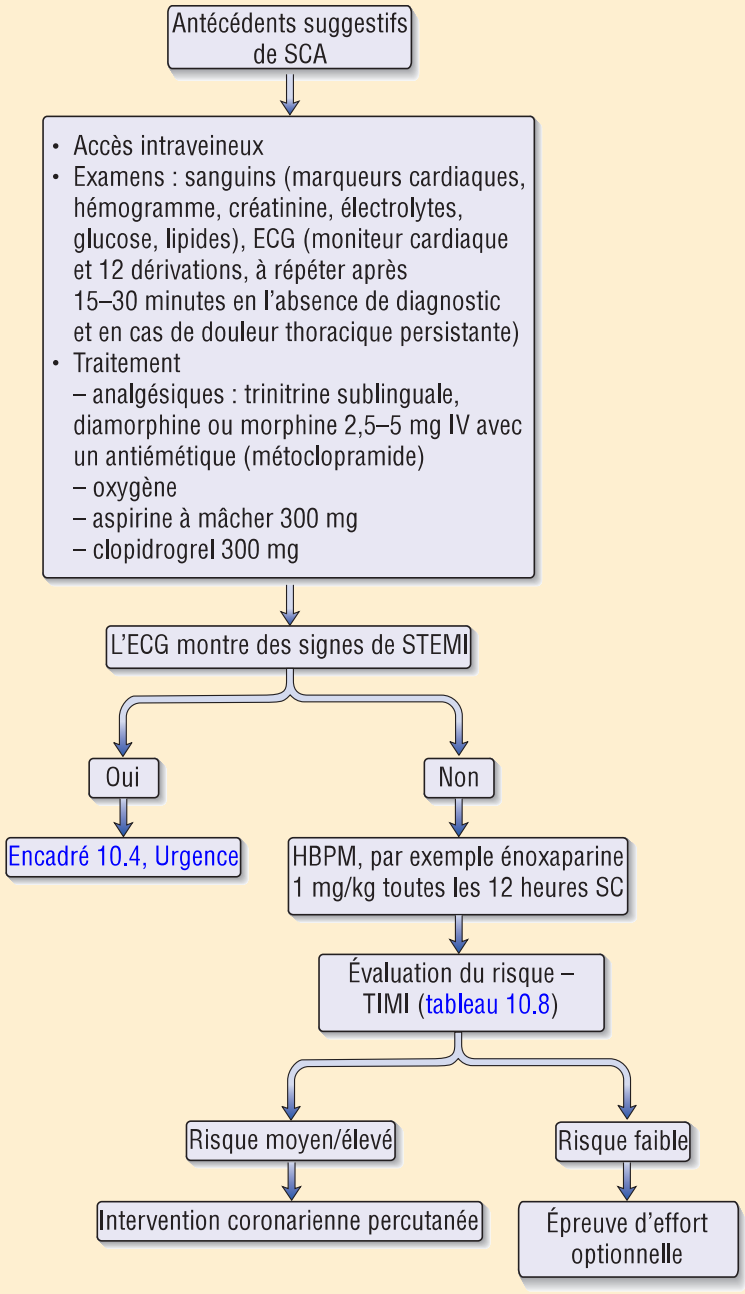
Les médicaments oraux sont poursuivis indéfiniment après la sortie d'hôpital, à l'exception du clopidogrel, qui est arrêté après 12 mois.

Stratification du risque

Il existe plusieurs systèmes de stratification du risque, par exemple le TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) et le GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*), qui peuvent prédire le risque ultérieur de STEMI et de mort chez les patients souffrant d'angor instable/NSTEMI ; ils fournissent une base utile à la prise de décision thérapeutique. Le tableau 10.8 présente le système des scores TIMI. Une coronarographie précoce en vue d'une intervention chirurgicale ou d'une ICP est recommandée chez les patients à risque intermédiaire/élevé. Une endoprothèse coronarienne peut stabiliser la plaque coronarienne et réduire les taux de resténose par rapport à la seule angioplastie. Les patients à faible risque

ENCADRÉ 10.3 – URGENCE

Prise en charge immédiate d'un syndrome coronarien aigu (SCA)



HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; STEMI : *ST segment elevation myocardial infarction* ; TIMI : *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

devraient subir un test de stress cardiaque (voir plus haut), généralement un ECG d'effort, s'ils restent sans douleur, sans signe d'ischémie, d'insuffisance cardiaque ou d'arythmie.

Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI)

L'infarctus du myocarde est la cause la plus fréquente de décès dans les pays développés. Il est presque toujours le résultat d'une rupture d'une plaque d'athérosclérose, avec développement d'une thrombose et d'une occlusion totale de l'artère.

Caractéristiques cliniques

Une douleur thoracique centrale semblable à celle qui se produit dans l'angor est le symptôme le plus courant. Contrairement à l'angor, elle survient habituellement au repos, est plus forte et dure

Tableau 10.8. Le score de risque TIMI dans le syndrome coronarien aigu

Facteur de risque	Score
Âge > 65 ans	1
Plus de trois facteurs de risque de coronopathie – hypertension, hyperlipidémie, antécédents familiaux, diabète, tabagisme	1
MC connue (sténose ≥ 50 % à l'angiographie)	1
Prise d'aspirine durant les 7 derniers jours	1
Au moins deux épisodes de douleur au repos dans les dernières 24 heures	1
Déviation de ST à l'ECG d'admission (dépression horizontale du segment ST ou élévation transitoire du segment ST > 1 mm)	1
Augmentation des marqueurs cardiaques (CK-MB ou troponine)	1

CK-MB : *creatine kinase-myocardial bound*; MC : maladie coronarienne.
Risque faible = score 0–2 ; risque intermédiaire = score 3–4 ; risque élevé = score 5–7.

pendant quelques heures. La douleur s'accompagne souvent de transpiration, d'essoufflement, de nausées, de vomissements et d'agitation. Il peut n'y avoir aucun signe physique à moins de complications (voir plus loin), même si le patient semble souvent pâle, gris et en sueur. Environ 20 % des patients ne ressentent aucune douleur, et ces infarctus « silencieux » soit passent inaperçus soit se manifestent par de l'hypotension, de l'arythmie ou un œdème pulmonaire. Ce tableau clinique s'observe plus fréquemment chez les patients âgés ou les patients atteints de diabète ou d'hypertension.

Examens

Le diagnostic repose sur les antécédents et le tracé ECG précoce. Les changements successifs (sur 3 jours) de l'ECG et les taux sériques des marqueurs cardiaques confirment le diagnostic et permettent une évaluation de la taille de l'infarctus (ampleur de l'augmentation des marqueurs et des changements de l'ECG). Un ECG normal au début n'exclut pas le diagnostic.

ECG

L'ECG montre un aspect caractéristique. En quelques heures, le segment ST s'élève (> 1 mm en deux ou plusieurs dérivations contiguës), puis l'onde T s'aplatit ou s'inverse (fig. 10.16). Les ondes Q pathologiques sont des déflexions négatives, larges (> 1 mm) et profondes (> 2 mm, ou > 25 % de l'amplitude de l'onde R suivante) qui commencent le complexe QRS. Elles apparaissent parce que le muscle infarci est électriquement silencieux en sorte que les dérivations concernées « regardent à travers » la zone infarcie. Cela signifie que l'activité électrique en cours d'enregistrement (sur la paroi du ventricule opposé) s'éloigne de l'électrode et est donc négative. L'apparition d'un bloc de branche gauche est également un indicateur d'infarctus aigu.

Typiquement, les modifications de l'ECG sont limitées aux dérivations qui font face à la zone infarcie. Les dérivations II, III et AVF sont impliquées dans les infarctus inférieurs ; I, II et AVL dans les infarctus latéraux et V2–V6 dans

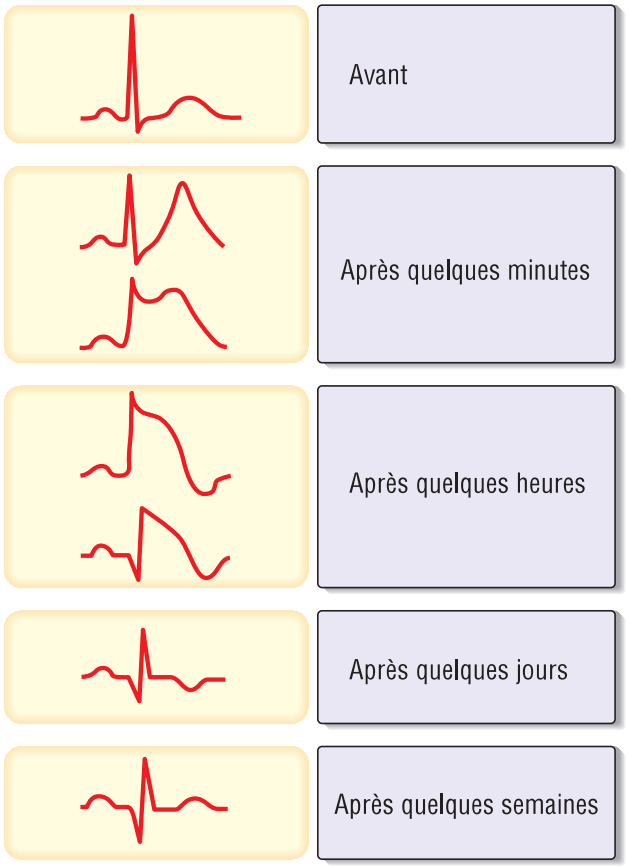


Figure 10.16. Évolution électrocardiographique d'un infarctus du myocarde.
Après quelques minutes, l'onde T grandit, devient plus pointue et le segment ST se soulève. Après les premières heures, les ondes T s'inversent, le voltage de l'onde R diminue et des ondes Q se développent. Après quelques jours, le segment ST revient à la normale. Après des semaines ou des mois, l'onde T peut se redresser, mais l'onde Q demeure.

les infarctus antérieurs. Comme il n'y a pas de dérivation postérieure, un infarctus de la paroi postérieure est diagnostiqué par l'apparition de changements réciproques en V_1 et V_2 (élévation de la partie initiale des ondes R, dépression du segment ST et élévation des ondes T). Un bloc de branche gauche, nouveau ou présumé, est également compatible avec un diagnostic d'infarctus.

Marqueurs cardiaques

Le muscle cardiaque nécrotique libère divers enzymes et protéines dans la circulation systémique.

- La troponine T et la troponine I sont des protéines régulatrices, témoins hautement spécifiques et sensibles des lésions myocardiques. Elles sont libérées dans les heures de l'accident et persistent pendant plusieurs jours; elles sont plus sensibles et plus spécifiques des lésions cardiaques que la CK-MB (voir ci-dessous).
- La créatine kinase (CK), qui est également libérée en cas de lésions musculaires ou cérébrales, est moins sensible que la troponine lors d'altérations myocardiques. La fraction isoenzymatique CK-MB (*creatine-kinase myocardial-bound*) est spécifique des lésions cardiaques et l'importance de l'augmentation de l'enzyme est généralement proportionnelle à la taille de l'infarctus.

Autres examens

Ces examens comprennent une radiographie du thorax, un hémogramme complet et les dosages sériques de l'urée, des électrolytes, du glucose et des lipides. Les lipides dosés dans les 12 premières heures reflètent les taux avant l'infarctus, mais après, ils sont modifiés jusqu'à 6 semaines.

Soins

Les objectifs du traitement sont le soulagement de la douleur, la limitation de la taille de l'infarctus et le traitement des complications. Les encadrés 10.3 et 10.4 décrivent les soins immédiats et ultérieurs. Le traitement est urgent : plus long sera le délai entre les premiers symptômes et la désobstruction artérielle, plus étendu sera l'infarctus (retard de la résolution des anomalies du segment ST) et plus élevé sera le risque de mortalité (« le temps sauve du muscle »).

ENCADRÉ 10.4 – URGENCE

Traitement des infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI)

Prise en charge immédiate

- Examens immédiats et traitement (encadré 10.3)
- Thérapie de reperfusion pour les patients se présentant dans les 12 heures de l'accident > angioplastie primaire avec inhibiteur de GP11b/111a, par exemple abciximab, ou > thrombolyse, par exemple streptokinase : 1,5 million d'unités dans 100 ml de chlorure de sodium à 0,9 % en 1 heure par une pompe à perfusion intraveineuse
- Métoprolol, 5 mg en injection IV lente si la fréquence cardiaque >100 bpm. Répéter toutes les 15 minutes, ajuster sur le rythme cardiaque et la pression artérielle. Ne pas administrer en cas d'hypotension, d'insuffisance cardiaque, de bradycardie ou d'asthme
- Perfusion d'insuline si la glycémie > 11 mmol/l, l'objectif étant de 7–10 mmol/l
- Traiter les complications.

Traitement ultérieur d'infarctus non compliqué

- Répéter l'ECG, les dosages des marqueurs sériques cardiaques et des électrolytes à 24 et 48 heures après l'admission
- Commencer le traitement de prévention secondaire : l'aspirine, le clopidogrel, une statine, le métoprolol, un inhibiteur de l'ECA et la modification des facteurs de risque de coronaropathie (comme pour le SCA)
- Après 48 heures, transfert de l'unité de soins coronaires en service de médecine
- Mobilisation progressive et sortie de l'hôpital après 5 jours
- ECG d'effort sous-maximal avant la sortie, si une angioplastie primaire n'a pas été effectuée
- Se reporter au programme de réadaptation cardiaque
- Pas de conduite automobile durant 1 mois; une évaluation particulière est requise pour le titulaire d'un permis de transport public ou de marchandises lourdes. Habituellement, le travail peut être repris après 2 mois.

Limitation de la taille de l'infarctus

Angioplastie primaire immédiate

C'est le traitement optimal pour la recanalisation des artères concernées. Comparée à la thrombolyse (voir ci-dessous), l'ICP a réduit davantage la mortalité, la récidive d'infarctus, l'ischémie récurrente, les AVC et la nécessité d'un pontage coronarien. Toutefois, cette option thérapeutique

requiert un accès rapide à une unité de cathétérisme, un cardiologue compétent en cardiologie interventionnelle et une équipe complète de soutien immédiatement disponible. On recourt également à une ICP comme moyen de « sauvetage » chez des patients qui ont subi une thrombolyse, mais sans signe clinique de reperfusion (douleur thoracique persistante et résolution < 50 % de l'élévation du segment ST 45 à 60 minutes après le début de la thrombolyse).

Agents fibrinolytiques (thrombolyse)

Ces agents transforment le plasminogène en plasmine, qui dissout le thrombus occlusif. Ils sont indiqués là où une ICP n'est pas possible et si la thrombolyse n'est pas contre-indiquée. Le résultat est d'autant meilleur que ces agents sont administrés tôt après l'infarctus du myocarde (IM) (« le temps sauve du muscle » – les minutes comptent) ; dans certains centres, la thrombolyse est appliquée avant même l'hospitalisation. Au-delà de 12 heures après l'apparition des symptômes, la thrombolyse offre peu d'avantages. Parmi les quatre agents thrombolytiques disponibles, la retéplase et la ténectéplase sont préférées pour les interventions avant hospitalisation parce qu'elles peuvent être administrées par injection intraveineuse en traitement-minute (bolus). La streptokinase et l'altéplase sont administrées par perfusion intraveineuse. La streptokinase est l'agent thrombolytique le moins cher, mais elle peut induire le développement d'anticorps contre elle-même, qui réduisent son efficacité lors d'un traitement ultérieur. Elle ne devrait pas être utilisée au-delà de 4 jours après la première administration.

La mortalité est accrue chez les patients diabétiques atteints d'IM, essentiellement en raison de la forte incidence d'insuffisance cardiaque. Les changements métaboliques qui se produisent dans les premiers stades de l'IM sont en partie responsables ; ils peuvent être atténués par un contrôle rigoureux de la glycémie au moyen d'une perfusion d'insuline et par un suivi de la glycémie toutes les 2 heures par BM Stix. Ce schéma est également indiqué chez les patients non connus comme diabétiques, mais dont la glycémie à l'admission est > 11 mmol/l. Les β-bloquants réduisent la taille de l'infarctus et l'incidence de mort subite. Le métoprolol (5 à 10 mg IV) doit être donné, en particulier si la fréquence cardiaque est supérieure à 100 bpm et si la douleur persiste.

Soins ultérieurs

Les inhibiteurs de l'ECA (ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine en cas d'intolérance) réduisent la mortalité et préviennent le développement de l'insuffisance cardiaque ; ils doivent être commencés dès le premier jour après l'IM. Le traitement par inhibiteurs de l'ECA, l'aspirine, une statine et un β-bloquant est poursuivi indéfiniment (voir « ECA » pour les doses). Un antagoniste de l'aldostérone, par exemple l'éplérénone 25 mg/jour, est administré aux patients présentant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque et une fraction d'éjection réduite à l'échocardiogramme. Une mobilisation progressive commence dès le 2e jour et, si le patient peut se déplacer et sans douleur, une épreuve d'effort sous-maximale est effectuée (la fréquence cardiaque ne peut dépasser 70 % de la valeur « maximale correspondant à l'âge du patient) avant la sortie de l'hôpital, le 5e ou 6e jour dans les cas non compliqués. Les patients chez qui l'épreuve suggère une ischémie devront subir une coronarographie.

Complications (tableau 10.9)

Troubles de la fréquence, du rythme et de la conduction

- *Arythmies auriculaires*. Une tachycardie sinusale est fréquente ; le traitement est celui de la cause sous-jacente, en particulier la douleur, l'anxiété et l'insuffisance cardiaque. Une

Tableau 10.9. Complications de l'infarctus du myocarde

Insuffisance cardiaque
Rupture de la paroi libre du ventricule infarci (généralement mortelle)
Rupture du septum interventriculaire
Régurgitation mitrale
Arythmies
Bloc cardiaque
Péricardite
Thrombo-embolie
Syndrome de Dressler*
Anévrisme ventriculaire*

* Peut se développer des semaines ou des mois après un infarctus du myocarde.

bradycardie sinusale est surtout associée à un infarcissement aigu de la paroi inférieure du myocarde. Le traitement commence par l'injection intraveineuse d'atropine. Si des signes défavorables (insuffisance cardiaque, hypotension, arythmie ventriculaire) se manifestent, un stimulateur transcutané ou transveineux temporaire est inséré. Une fibrillation auriculaire survient dans environ 10 % des cas; elle est habituellement transitoire. Le traitement par la digoxine ou l'amiodarone est indiqué si le rythme rapide exacerbe l'ischémie ou cause une insuffisance cardiaque.

- *Arythmies ventriculaires.* Les extrasystoles ventriculaires sont fréquentes et peuvent précéder l'apparition d'une tachycardie ventriculaire (TV) ou une fibrillation ventriculaire (FV). Il n'a pas été démontré qu'un médicament antiarythmique pouvait prévenir ces graves arythmies. Une TV peut dégénérer en FV ou déclencher un choc ou une insuffisance cardiaque. Le traitement de la TV est à base de lidocaïne ou d'amiodarone; en cas d'hypotension, une cardioversion s'impose directement. La FV peut être primaire (survenant dans les premières 24 à 48 heures) ou secondaire (survenant tardivement après l'infarctus et compliquant un infarctus étendu avec insuffisance cardiaque). Le traitement est une cardioversion électrique immédiate. Les récidives peuvent être évitées au moyen de lidocaïne ou d'amiodarone. Le pronostic d'une TV/FV tardive est défavorable, car le risque de mort subite est grand, d'où la nécessité d'implanter un défibrillateur cardiaque.
- *Bloc cardiaque survenant lors d'un infarctus inférieur.* Il est fréquent et se corrige habituellement spontanément. Certains patients répondent à l'atropine par voie intraveineuse, mais un stimulateur cardiaque temporaire peut être nécessaire si le rythme est très lent ou suscite des symptômes.
- *Bloc cardiaque complet survenant lors d'un infarctus de la paroi antérieure.* Il indique que les deux branches du faisceau sont touchées par une nécrose myocardique étendue, et donc de très mauvais pronostic. Le rythme ventriculaire dans ce cas n'est pas fiable et une stimulation artificielle temporaire est nécessaire. Le bloc cardiaque est souvent permanent et un stimulateur permanent peut s'avérer nécessaire.

Insuffisance cardiaque

Une insuffisance cardiaque bénigne peut atteindre jusqu'à 40 % des patients après un infarctus du myocarde. Elle peut avoir un caractère aigu lorsque l'infarctus est étendu, ou après la rupture du septum ventriculaire ou du muscle papillaire de la valve mitrale. Outre l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, ces deux complications provoquent un frémissement systolique et un souffle pansystolique puissant. La mortalité est élevée, et une correction chirurgicale urgente est souvent nécessaire. Une hypotension avec une PVJ élevée est habituellement une complication d'un infarctus du ventricule droit, ce qui peut se produire avec les infarctus de la paroi inférieure. Le traitement initial est une expansion volémique; il faut exclure par échocardiogramme un épanchement péricardique, qui produit des signes semblables.

Embolie

Les patients avec une dysfonction ventriculaire gauche grave, une FA persistante ou un thrombus pariétal à l'échocardiographie courent un risque d'embolie à partir d'un caillot formé dans le ventricule ou l'oreillette gauches; ils doivent être soumis à un traitement anticoagulant à la warfarine qui atteindra un RIN cible de 2 à 3.

Péricardite

Une péricardite est caractérisée par une douleur thoracique aiguë et un frottement péricardique. Le traitement est à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens jusqu'à ce que la résolution spontanée survienne en 1 à 2 jours. Une péricardite tardive (après 2 à 12 semaines) avec de la fièvre et un épanchement péricardique (syndrome de Dressler) est rare; les corticoïdes peuvent être nécessaires chez certains patients.

Pronostic

Le pronostic est variable en fonction de facteurs tels que l'âge et la taille de l'infarctus. Cinquante pour cent des patients meurent lors de l'épisode aigu, beaucoup avant d'atteindre l'hôpital. De plus, 10 % meurent à l'hôpital, et parmi les survivants, encore 10 % meurent au cours des deux années suivantes.

Rhumatisme articulaire aigu

Le rhumatisme articulaire aigu est une maladie inflammatoire qui survient chez les enfants et les jeunes adultes (la première attaque survient généralement entre 5 et 15 ans) à la suite d'une infection par des streptocoques du groupe A. C'est une complication inférieure à 1 % des pharyngites streptococciques ; elle se développe 2 à 3 semaines après les maux de gorge. On pense qu'une réaction auto-immune déclenchée par les streptocoques serait en cause, et qu'elle ne serait pas la conséquence d'une infection directe du cœur.

Épidémiologie

L'incidence dans les pays développés a considérablement diminué depuis les années 1920 à la suite de l'amélioration de l'hygiène, d'un changement dans la virulence du pathogène et de l'antibiothérapie.

Caractéristiques cliniques

La maladie se manifeste soudainement avec fièvre, douleurs articulaires et perte d'appétit. Les principales caractéristiques cliniques sont les suivantes :

- changement des bruits cardiaques, insuffisance mitrale et aortique, décompensation cardiaque et douleur thoracique causée par une cardite qui affecte les trois couches pariétales ;
- polyarthrite – elle est éphémère et affecte les grosses articulations, par exemple genoux, chevilles et coudes ;
- manifestations cutanées – érythème marginé (anneaux coalescents, roses et transitoires se développant sur le tronc) et petits nodules sous-cutanés non douloureux, qui apparaissent sur les tendons, les articulations et les proéminences osseuses ;
- chorée de Sydenham (« danse de Saint-Guy ») – elle indique une implication du système nerveux central et se manifeste par de l'agitation et des mouvements involontaires spasmodiques.

Examens

L'hémogramme montre une leucocytose et une VS élevée.

Le diagnostic est fondé sur les critères révisés de Duckett-Jones, qui dépendent de la combinaison de certaines caractéristiques cliniques et des signes d'infection streptococcique récente.

Traitement

Le traitement consiste en repos complet au lit et en fortes doses d'aspirine. La pénicilline est prescrite en vue de l'éradication de l'infection streptococcique résiduelle, puis à long terme pour tous les patients atteints de lésions cardiaques persistantes.

Cardiopathie rhumatismale chronique

Plus de 50 % de ceux qui souffrent de rhumatisme articulaire aigu avec cardite développeront plus tard (après 10 à 20 ans) une maladie valvulaire rhumatismale chronique touchant principalement les valves mitrale et aortique (voir ci-dessous).

Valvulopathie cardiaque

Les valves cardiaques peuvent être incompétentes (régurgitation), sténotiques ou les deux. Les problèmes les plus courants sont les lésions valvulaires acquises du côté gauche : sténose aortique, sténose mitrale, régurgitation mitrale et insuffisance aortique. Des valves anormales produisent un flux sanguin turbulent, ce qui est perçu comme un souffle à l'auscultation ; les turbulences peuvent également se manifester par un frémissement détectable à la palpation. Des souffles peuvent parfois être entendus alors que le cœur est normal (souffle « innocent ») ; ils reflètent souvent une circulation hyperdynamique, par exemple, pendant la grossesse, l'anémie et la thyrotoxicose. Les souffles bénins sont doux, courts, systoliques, peuvent varier avec la posture et ne sont pas associés à des signes de maladie cardiaque organique.

Le diagnostic de dysfonction valvulaire repose sur l'examen clinique et l'échocardiographie. La gravité est évaluée par échocardiographie-Doppler, qui mesure la direction et la vitesse du flux sanguin et permet le calcul de la pression à travers une valve sténotique. L'échocardiographie transœsophagienne, la résonance magnétique cardiaque ou un cathétérisme cardiaque invasif ne sont généralement nécessaires que pour l'évaluation de situations complexes, telles que la coexistence d'une cardiopathie valvulaire et

ischémique ou une suspicion de dysfonctionnement d'une prothèse valvulaire. Le traitement de la dysfonction valvulaire est à la fois médical et chirurgical; pour ce dernier, il peut s'agir du remplacement ou d'une réparation de la valve (certaines valves incompétentes) ou encore d'une valvulotomie (les cuspides fusionnées d'une valve sténosée sont séparées le long des commissures). Il convient d'envisager la chirurgie à temps et de ne pas la retarder, car la dysfonction ventriculaire peut devenir irréversible ou une hypertension artérielle pulmonaire peut se développer.

Prothèses valvulaires cardiaques

Des prothèses valvulaires cardiaques sont mécaniques ou tissulaires (bioprothèse). Les prothèses tissulaires sont d'origine humaine (homogreffe), porcine ou bovine (xénogreffe) ; elles ont tendance à dégénérer après environ 10 ans, mais les patients n'ont pas besoin d'anticoagulation à long terme. Elles sont souvent utilisées chez les patients âgés. Les valves mécaniques durent beaucoup plus longtemps, mais sont thrombogènes et les patients ont besoin d'une anticoagulation à vie. Les divers types de valve mécanique sont : la valve à bille de Starr-Edwards, à disque oscillant (Björk-Shiley), ou à doubles ailettes (St Jude). Toutes les valves endommagées et prothétiques comportent un risque d'infection.

Les lésions valvulaires individuelles sont distinguées ci-dessous, mais la maladie peut affecter plus d'une valve (en particulier dans les cardiopathies rhumatismales et l'endocardite infectieuse), ce qui produit une combinaison de signes cliniques.

Sténose mitrale

Étiologie

La plupart des cas de sténose mitrale sont la conséquence d'une cardiopathie rhumatismale, avec des symptômes apparaissant plusieurs années après l'épisode de rhumatisme articulaire aigu. La sténose mitrale affecte principalement les femmes. Cependant, des antécédents fiables de rhumatisme articulaire aigu ne sont pas toujours retrouvés.

Physiopathologie

L'épaississement et l'immobilité des feuillets valvulaires conduisent à l'obstruction du flux sanguin entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche avec, en conséquence, une augmentation de la pression auriculaire gauche, de l'hypertension pulmonaire et une dysfonction cardiaque droite. La fibrillation auriculaire est fréquente en raison de l'élévation de la pression et de la dilatation de l'oreillette gauche. Un thrombus peut se former dans l'atrium dilaté et donner lieu à des embolies systémiques (par exemple dans le cerveau, entraînant un accident vasculaire cérébral). La pression auriculaire gauche élevée de manière chronique mène à une augmentation de la pression capillaire pulmonaire et à un œdème pulmonaire. La vasoconstriction artérielle pulmonaire conduit à une hypertension pulmonaire et finalement à une hypertrophie du ventricule droit, à sa dilatation et à sa décompensation.

Symptômes

Une dyspnée d'effort qui s'aggrave progressivement est habituellement le premier symptôme. Une toux productive de crachats teintés de sang est fréquente et une franche hémoptysie peut parfois se produire. Le passage en fibrillation auriculaire peut produire une détérioration brutale et précipiter un œdème pulmonaire. L'hypertension artérielle pulmonaire conduit finalement à une insuffisance cardiaque droite, avec fatigue et œdème des membres inférieurs.

Signes

- Une sténose serrée peut causer un faciès mitral ou un flush malaire. C'est une décoloration cyanogène ou rose sombre à la partie supérieure des joues.
- Le pouls est souvent irrégulier en raison de la fibrillation auriculaire.
- La palpation du choc de pointe révèle le frémissement cataire (comparable à celui du chat ronronnant). Il est la conséquence d'une combinaison d'un premier son cardiaque palpable et du déplacement du ventricule gauche vers l'arrière provoqué par l'élargissement du ventricule droit.

- L'auscultation à l'apex révèle un premier bruit cardiaque d'abord fort, un claquement d'ouverture (lorsque la valve mitrale s'ouvre) au début de la diastole, suivi d'un souffle grondant au milieu de la diastole. Si le patient est en rythme sinusal, le souffle augmente quand survient la systole auriculaire (accentuation présystolique), en raison du rétrécissement valvulaire.

La présence d'un second bruit cardiaque puissant, d'un soulèvement parasternal, d'une PVJ élevée, d'ascite et d'œdème périphérique indique que l'hypertension artérielle pulmonaire responsable d'une surcharge ventriculaire droite s'est développée.

Examens

Des examens sont réalisés pour confirmer le diagnostic, afin d'évaluer la gravité de la sténose de la valve et de rechercher l'hypertension pulmonaire.

- La *radiographie thoracique* montre une oreillette gauche élargie, une hypertension veineuse pulmonaire et parfois une valve mitrale calcifiée. De l'œdème pulmonaire est présent dans les cas graves.
- L'*ECG* montre habituellement une fibrillation auriculaire. Chez les patients en rythme sinusal, l'hypertrophie auriculaire gauche se manifeste par une onde P bifide (« P mitrale »). Avec l'aggravation de la maladie, les signes d'hypertrophie ventriculaire droite apparaissent.
- L'*échocardiographie* confirme le diagnostic et évalue la gravité.

Soins

Généraux

Un traitement est souvent inutile pour une sténose mitrale modérée. Les complications sont traitées médicalement, par exemple un β-bloquant et de la digoxine en cas de fibrillation auriculaire, un diurétique de l'insuffisance cardiaque et l'anticoagulation chez les patients atteints de fibrillation auriculaire afin de prévenir la formation de caillots et l'embolisation.

Spécifiques

Un soulagement mécanique de la sténose mitrale est indiqué si les symptômes sont plus que légers, ou si l'hypertension artérielle pulmonaire se développe. Dans de nombreux cas, une valvulotomie percutanée soulage les symptômes. Un ballon est gonflé à travers la valve pour diviser les commissures ; il est introduit par un cathéter qui passe de la veine fémorale dans l'oreillette droite et traverse le septum interauriculaire. Dans d'autres cas, une commissurotomie (séparation des feuillets valvulaires) ou le remplacement de la valve mitrale est nécessaire. C'est le cas lorsque la sténose est associée une régurgitation mitrale, si la valve est fortement calcifiée ou si un thrombus s'est formé dans l'oreillette gauche, malgré l'anticoagulation.

Régurgitation mitrale

Étiologie

Dans les pays développés, un prolapsus de la valve mitrale est la cause la plus fréquente, mais les cardiopathies rhumatismales continuent d'être une cause commune dans les pays en développement (tableau 10.10).

Physiopathologie

Les perturbations circulatoires dépendent de la vitesse d'apparition et de l'importance de la régurgitation. Présente depuis longtemps, une régurgitation augmente peu la pression auriculaire gauche en raison de l'élargissement de l'oreillette. En cas de régurgitation mitrale aiguë, la pression auriculaire gauche augmente, ce qui élève la pression veineuse pulmonaire et entraîne un œdème pulmonaire. Le ventricule gauche se dilate, mais plus encore en cas de régurgitation chronique.

Tableau 10.10. Causes de régurgitation mitrale

Rhumatisme articulaire aigu
Prolapsus de la valve mitrale
Endocardite infectieuse*
Rupture des cordages tendineux*
Rupture du muscle papillaire* compliquant un infarctus du myocarde
Dysfonction des muscles papillaires
Dilatation du ventricule gauche provoquant une régurgitation mitrale « fonctionnelle »
Cardiomyopathie hypertrophique
Rarement : lupus érythémateux disséminé, syndrome de Marfan
Syndrome d'Ehlers-Danlos

* Ces troubles peuvent produire une régurgitation aiguë.

Symptômes

Une régurgitation aiguë se manifeste par un œdème pulmonaire. Les régurgitations chroniques causent une dyspnée d'effort progressive, de la fatigue et une léthargie (en raison de la réduction du débit cardiaque). Aux stades avancés, des symptômes d'insuffisance cardiaque droite peuvent se manifester et, finalement, aboutir à une insuffisance cardiaque congestive. Les thrombo-embolies sont moins courantes que dans la sténose mitrale, mais l'endocardite infectieuse est beaucoup plus fréquente.

Signes

Le choc de pointe, ressenti comme une forte poussée diffuse, est déplacé latéralement. Le premier bruit cardiaque est doux. On entend un souffle pansystolique (palpé comme un frémissement), le plus fortement à l'apex; il irradie largement dans la région précordiale et vers l'aisselle. Un troisième bruit cardiaque est souvent perçu; il est causé par le remplissage rapide du ventricule gauche dilaté au début de la diastole.

Examens

- Les changements observés en radiographie thoracique et à l'ECG ne sont pas sensibles ni spécifiques de la régurgitation mitrale. Tardivement dans l'évolution de la maladie, les deux techniques montreront un élargissement de l'oreillette gauche, du ventricule gauche ou des deux.
- L'échocardiographie peut identifier l'étiologie et les conséquences hémodynamiques de la régurgitation mitrale. Les techniques Doppler et Doppler couleur sont utilisées pour l'évaluation de l'importance de la régurgitation. La résonance magnétique cardiaque ou un cathétérisme sont rarement nécessaires.

Soins

Une régurgitation mitrale modérée en l'absence de symptômes peut être traitée de façon conservatrice avec un suivi du patient par échocardiographie répétée tous les 1 à 5 ans selon la gravité. Si les symptômes sont plus que modérés ou si des signes de dysfonction ventriculaire gauche apparaissent (dilatation ventriculaire ou fraction d'éjection réduite), il faut envisager une intervention chirurgicale qui remplacera ou réparera la valve mitrale. Un remplacement d'urgence de la valve peut être nécessaire en cas de régurgitation mitrale aiguë et grave.

Prolapsus de la valve mitrale

Cette affection commune survient principalement chez les jeunes femmes. Un ou plusieurs feuillets de la valve mitrale remonte dans l'oreillette gauche pendant la systole du ventricule (on dit qu'elle se prolapse), produisant, dans quelques cas, une régurgitation mitrale.

Étiologie

La cause est inconnue, mais elle est associée au syndrome de Marfan, à l'hyperthyroïdie et aux cardiopathies rhumatismales ou ischémiques.

Caractéristiques cliniques

La plupart des patients sont asymptomatiques. Une douleur thoracique atypique est le symptôme le plus commun. Certains patients se plaignent de palpitations causées par des arythmies auriculaires et ventriculaires. Le signe typique est un clic au milieu de la systole, qui peut être suivi d'un souffle. Parfois, on trouve des signes de régurgitation mitrale.

Examen

Le diagnostic est posé par échocardiographie, qui montre le prolapsus des feuillets valvulaires.

Soins

Les douleurs thoraciques et les palpitations sont traitées par les β-bloquants. Une anticoagulation est indiquée pour prévenir une thrombo-embolie en cas de régurgitation mitrale importante ou de fibrillation auriculaire.

Sténose aortique

Étiologie

Il y a trois causes de sténose valvulaire aortique :

- une dégénérescence et une calcification d'une valve normale, en général chez les personnes âgées;
- la calcification d'une valve bicuspide congénitale, qui se manifeste à l'âge mûr;
- une cardiopathie rhumatismale.

Physiopathologie

L'obstacle à la vidange du ventricule gauche cause son hypertrophie. Il en résulte un besoin accru d'oxygène du myocarde, une ischémie relative pouvant mener à de l'angor, à des arythmies et finalement à une insuffisance ventriculaire gauche.

Symptômes

Habituellement, l'affection reste asymptomatique jusqu'à ce que la sténose devienne suffisamment serrée (orifice aortique réduit à un tiers de sa taille normale). Les symptômes classiques sont l'angine de poitrine, les syncopes à l'effort et les symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. Les arythmies ventriculaires peuvent provoquer une mort subite.

Signes

Le pouls carotidien s'élève lentement (pouls en plateau) et le choc de pointe est amplifié. On perçoit un souffle rude d'éjection systolique (perceptible à la palpation comme un frémissement) au bord droit du sternum supérieur et irradiant vers le cou. Le souffle peut être précédé par un clic d'éjection, qui est le résultat de l'ouverture soudaine d'une valve déformée mais mobile.

Examens

- La radiographie thoracique montre un cœur de taille normale, une proéminence de l'aorte ascendante (dilatation poststénotique), éventuellement des calcifications valvulaires.
- L'ECG montre des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche et, lorsque la maladie est grave, des signes de déformation ventriculaire gauche (dépression du segment ST et inversion de l'onde T dans les dérivations orientées vers le ventricule gauche, c'est-à-dire I, AVL, V_5 et V_6).
- Le diagnostic est posé dans la plupart des cas par échocardiographie. L'examen Doppler de la valve permet une évaluation du gradient de pression systolique.
- Le cathétérisme cardiaque et l'angiographie coronaire servent, en particulier chez les patients souffrant d'angor, à la détection d'une maladie coronarienne, qui peut coexister dans cette population majoritairement âgée.

Soins

L'apparition de symptômes chez un patient présentant une sténose aortique est un signe inquiétant : 75 % des patients mourront dans les 3 ans à moins que la valve ne soit remplacée. Aussi, le remplacement valvulaire aortique est indiqué chez les patients symptomatiques, et certains recommandent le remplacement de la valve lorsque la sténose atteint un stade critique, même en l'absence de symptômes (aire valvulaire ≤ 0,6 cm^2 ou gradient valvulaire dépassant 50 mmHg à l'échocardiographie). Une valvulotomie aortique par ballonnet est parfois pratiquée chez les enfants et les adolescents, mais quelques années plus tard, le remplacement valvulaire aortique sera généralement nécessaire.

Régurgitation aortique

Étiologie

Une régurgitation aortique est la conséquence d'une maladie valvulaire ou d'une dilatation de la racine aortique et de l'anneau valvulaire. Les causes les plus fréquentes sont le rhumatisme articulaire aigu et l'endocardite infectieuse compliquant une valve déjà endommagée (tableau 10.11).

Tableau 10.11. Causes de régurgitation aortique et associations

Régurgitation aortique aiguë	Régurgitation aortique chronique
Endocardite infectieuse	Cardiopathie rhumatismale chronique
Rhumatisme articulaire aigu	Syphilis
Dissection de l'aorte	Arthrites • Syndrome de Reiter • Spondylarthrite ankylosante • Polyarthrite rhumatoïde
Rupture d'anévrisme du sinus de Valsalva	
Défaillance de prothèse valvulaire	
	Forte hypertension artérielle
	Bicuspidie aortique
	Endocardite aortique
	Syndrome de Marfan
	Ostéogenèse imparfaite

Physiopathologie

La surcharge du ventricule gauche par la régurgitation chronique aboutit à sa dilatation et à son hypertrophie. Le volume d'éjection systolique est accru, ce qui amplifie le pouls et occasionne les multiples signes cliniques décrits ci-dessous. Finalement, la contraction du ventricule se détériore, entraînant une défaillance ventriculaire gauche. En cas de régurgitation aiguë, le ventricule gauche n'a pas le temps de s'adapter à la charge entrante, ce qui peut déclencher un œdème pulmonaire et une réduction du volume d'éjection systolique, d'où l'absence de nombreux signes de la régurgitation chronique.

Symptômes

En cas de régurgitation chronique, les patients restent asymptomatiques pendant de nombreuses années avant qu'une insuffisance ventriculaire gauche n'induise de la dyspnée, de l'orthopnée et de la fatigue.

Signes

- Le pouls en coup de bélier est un signe caractéristique ; le pouls monte et descend rapidement, pour ensuite disparaître subitement.
- Le choc de pointe, amplifié (choc en dôme), est déplacé latéralement.
- Un souffle protodiastolique s'entend au bord gauche du sternum dans le quatrième espace intercostal. Il est accentué lorsque le patient assis se penche vers l'avant avec la respiration bloquée en expiration. L'augmentation de volume d'éjection systolique produit un écoulement turbulent à travers la valve aortique, perçu comme un souffle au milieu de la systole.
- Un souffle au milieu de la diastole (souffle d'Austin-Flint) peut être entendu au-dessus de l'apex cardiaque ; on pense qu'il résulte du fait que le jet aortique empiète sur la valve mitrale, produisant une fermeture prématurée de la valve et une sténose physiologique.

Examens

- La radiographie thoracique montre un grand cœur et une dilatation de l'aorte ascendante.
- L'ECG montre des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche (voir « Sténose aortique »).
- L'échocardiographie-Doppler de la valve aortique permet l'estimation de l'importance de la régurgitation.
- Une résonance magnétique cardiaque ou un cathétérisme est parfois nécessaire pour l'évaluation de la gravité.

Soins

Les symptômes bénins peuvent répondre à la réduction de la postcharge par des vasodilatateurs et des diurétiques. Il est essentiel de choisir le moment adéquat du remplacement chirurgical de la valve aortique ; il faut éviter de retarder trop l'opération car la dysfonction ventriculaire gauche risque de devenir irréversible.

Maladies des valves tricuspide et pulmonaire

Les maladies des valves tricuspide et pulmonaire sont rares. Une sténose tricuspidienne est presque toujours la conséquence d'un rhumatisme articulaire aigu et est fréquemment associée à des maladies des valves mitrale et aortique, qui tendent à dominer le tableau clinique.

Une régurgitation tricuspidienne est habituellement fonctionnelle et secondaire à la dilatation du ventricule droit (et donc de l'anneau de la valve tricuspide) en cas de grave insuffisance ventriculaire droite. Beaucoup moins souvent, elle est causée par une maladie cardiaque rhumatismale, une endocardite infectieuse ou un syndrome carcinoïde (voir chap. 3). À l'examen, on entend un souffle pansystolique au bord inférieur gauche du sternum, la pression veineuse jugulaire est élevée, avec des ondes V géantes (produites durant la systole par le jet régurgitant à travers la valve tricuspide), le foie est agrandi et frémit à la systole. Il peut y avoir de graves œdèmes périphériques et de l'ascite. En cas de régurgitation tricuspidienne fonctionnelle, ces signes s'améliorent avec un traitement diurétique.

La régurgitation pulmonaire résulte d'une hypertension pulmonaire et d'une dilatation de l'anneau valvulaire. Parfois, elle est la conséquence d'une endocardite (généralement chez les toxicomanes par voie intraveineuse). L'auscultation révèle un souffle diastolique précoce au bord supérieur gauche du sternum (souffle de Graham-Steell),

similaire à celui d'une insuffisance aortique. Habituellement, les symptômes sont absents et un traitement est rarement nécessaire. Une sténose pulmonaire est habituellement une lésion congénitale, mais elle peut se manifester à l'âge adulte par de la fatigue, des syncopes et une insuffisance ventriculaire droite.

Endocardite infectieuse

L'endocardite infectieuse est une infection de l'endocarde ou endothélium vasculaire du cœur. Elle peut survenir comme une infection fulminante ou aiguë, mais le plus souvent elle se développe de manière insidieuse et est alors appelée endocardite bactérienne subaiguë (EBS).

L'infection survient dans les sites suivants :

- sur les valves qui ont un défaut congénital ou acquis (généralement, du côté gauche). Une endocardite droite est plus fréquente chez les toxicomanes par voie intraveineuse ;
- sur des valves normales avec des organismes virulents tels que *Streptococcus pneumoniae* ou *Staphylococcus aureus* ;
- sur des prothèses valvulaires ; l'infection peut être « précoce » (dans les 60 jours de l'intervention valvulaire et contractée en période périopératoire) ou tardive (à la suite d'une bactériémie). Les valves prothétiques infectées doivent souvent être remplacées ;
- en association avec une malformation du septum ventriculaire ou la persistance du canal artériel.

Étiologie

Toutes les bactéries n'ont pas la même propension à provoquer une endocardite. *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* et les entérocoques sont le plus souvent en cause (tableau 10.12). Les hémocultures restent négatives chez 5 à 10 % des patients atteints d'endocardite infectieuse. La cause habituelle est une thérapie antérieure aux antibiotiques ; une anamnèse poussée est donc importante. Une endocardite à hémoculture négative est plus probable avec les bactéries suivantes qui sont plus difficiles à isoler en culture : *Coxiella burnetii* (cause de la fièvre Q), *Chlamydia* spp., *Bartonella* spp. (responsables de la fièvre des tranchées et de la maladie des griffes de chat) et *Legionella*.

Tableau 10.12. Critères de Duke modifiés pour le diagnostic d'endocardite infectieuse

Critères majeurs
Hémocultures positives
Micro-organisme typique de l'endocardite infectieuse à partir de deux hémocultures séparées en l'absence d'un foyer primaire : *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*
Groupe HACEK – espèces d'*Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* et *Kingella kingae*
Staphylococcus aureus ou entérocoques d'origine communautaire
Persistance d'hémocultures positives, définies comme la récupération d'un micro-organisme compatible avec une endocardite infectieuse à partir d'hémocultures prélevées à plus de 12 heures d'intervalle *ou* dans l'ensemble de trois prélèvements ou dans la majorité de quatre hémocultures ou plus séparées, le premier et le dernier prélèvements étant distants d'au moins 1 heure
Une seule hémoculture positive pour *Coxiella burnetii* ou un titre d'anticorps IgG antiphase > 1 : 800
Signes d'implication endocardique
ETT (ETO en cas de valve prothétique) montrant une masse oscillante intracardiaque sur une valve ou des structures de soutien, dans la voie du flux régurgitant ou sur du matériel implanté, en l'absence d'une explication anatomique alternative, *ou*
Abcès, *ou*
Nouvelle déhiscence partielle d'une valve prothétique
Critères mineurs
Prédisposition, par exemple valve prothétique, usage de drogues par voie intraveineuse
Fièvre (–38 °C)
Phénomènes vasculaires
Phénomènes immunologiques
Données microbiologiques – hémoculture positive, mais ne répondant pas à des critères majeurs

ETO : échocardiogramme transœsophagien ;
ETT : échocardiogramme transthoracique.

Pathologie

Une masse de fibrine, de plaquettes et d'organismes infectieux forme des végétations sur les bords valvulaires. Les pathogènes détruisent les valves, produisant une régurgitation et aggravant une insuffisance cardiaque.

Caractéristiques cliniques

Les origines des symptômes et des signes sont les suivantes.

- Impact systémique de l'infection : malaise, fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids et anémie. Une légère splénomégalie est fréquente. L'hippocratisme (doigts en baguettes de tambour) est rare et survient tard.
- La destruction valvulaire entraîne une insuffisance cardiaque et des souffles cardiaques nouveaux ou changeants (dans 90 % des cas).
- L'embolisation de végétations conduit à la formation d'abcès métastatiques dans le cerveau, la rate et les reins. Partant d'une endocardite droite, elle cause un infarctus pulmonaire et une pneumonie.
- Des dépôts de complexes immuns dans les vaisseaux sanguins sont responsables de vasculite, de pétéchies sous les ongles et dans la rétine (taches de Roth). Les panaris d'Osler (nodules sous-cutanés, sensibles, dans la pulpe des doigts) et les lésions de Janeway (macules érythémateuses indolores sur les paumes) sont rares. Des dépôts de complexes immuns dans les articulations causent des arthralgies et, dans les reins, une glomérulonéphrite aiguë. Une hématurie microscopique s'observe dans 70 % des cas, mais les lésions rénales aiguës sont rares.

L'endocardite doit toujours être exclue chez tout patient avec un souffle cardiaque et de la fièvre.

Examens

- Le sang pour hémoculture doit être prélevé avant le début de l'antibiothérapie. Trois échantillons (soit six flacons) prélevés en 24 heures permettront l'identification du germe dans 75 % des cas. Des techniques de culture spéciale et des tests sérologiques sont parfois nécessaires si les hémocultures sont négatives et si l'on suspecte que des micro-organismes inhabituels sont en cause.
- L'échocardiographie transthoracique identifie les végétations et la dysfonction valvulaire sous-jacente. Des végétations de petite taille peuvent échapper ; une échocardiographie normale n'exclut donc pas une endocardite. Une échocardiographie transœsophagienne est plus sensible (mais pas à 100 %), en particulier en cas d'endocardite suspecte sur prothèse valvulaire.
- Les tests sérologiques peuvent être utiles si l'on suspecte que des bactéries inhabituelles sont en cause, par exemple *Coxiella*, *Bartonella*, *Legionella*.
- La radiographie thoracique peut montrer une insuffisance cardiaque ou des signes d'emboles septiques dans l'endocardite droite.
- L'ECG peut montrer un infarctus du myocarde (embolie dans la circulation coronarienne) ou des troubles de la conduction (en raison de l'extension de l'infection à l'anneau valvulaire et au septum adjacent).
- L'hémogramme montre une anémie normocytaire normochrome avec une VS accélérée et souvent une hyperleucocytose.
- Le test Stix urinaire révèle une hématurie dans la plupart des cas.
- Les immunoglobulines sériques sont augmentées, alors que le taux du complément est diminué en raison de son activation par les complexes immuns.

Critères diagnostiques

La classification de Duke pour le diagnostic d'endocardite repose sur des critères majeurs et mineurs (tableau 10.12). Un diagnostic définitif d'endocardite doit répondre à l'un des éléments suivants :

- preuve directe de l'endocardite infectieuse par histologie ou culture de la bactérie, par exemple d'une végétation ;
- deux critères majeurs ;
- un critère majeur et trois critères mineurs quels qu'ils soient ;
- cinq critères mineurs.

Le diagnostic d'endocardite serait possible en cas de trois critères mineurs ou d'un critère majeur associé à un mineur.

Soins

Le traitement est à base d'antibiotiques bactéricides, administrés par voie intraveineuse pendant les 2 premières semaines et par la bouche pour 2 à 4 semaines supplémentaires. En attendant les résultats des hémocultures, on injectera une combinaison de benzylpénicilline et de gentamicine

par voie intraveineuse à moins qu'une endocardite à staphylocoque ne soit suspectée; dans ce cas, la vancomycine devrait remplacer la pénicilline. Le traitement ultérieur dépend des résultats des hémocultures et de la sensibilité aux antibiotiques de la bactérie. Les doses d'antibiotiques sont ajustées pour assurer une activité bactéricide (tests microbiologiques des concentrations minimales bactéricides). Le remplacement chirurgical de la valve doit être envisagé en cas d'insuffisance cardiaque grave, d'infection précoce du matériel prothétique, d'une aggravation de l'insuffisance rénale et de dommages valvulaires importants.

Cœur pulmonaire

Hypertension artérielle pulmonaire

La circulation pulmonaire offre une faible résistance au flux circulatoire par rapport à la circulation systémique. La pression artérielle pulmonaire moyenne normale au repos est de 10 à 14 mmHg, alors que la pression artérielle systémique moyenne est d'environ 90 mmHg. L'hypertension artérielle pulmonaire correspond à une pression > 25 mmHg au repos et à une insuffisance ventriculaire droite secondaire.

Étiologie

L'hypertension artérielle pulmonaire est due à une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire ou à une augmentation du débit sanguin pulmonaire. Le tableau 10.13 énumère les causes spécifiques.

Tableau 10.13. Causes d'hypertension pulmonaire

Hypertension artérielle pulmonaire
Héréditaire
Idiopathique (aucune cause identifiée)
Sclérodermie systémique, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde
Drogues : consommation prolongée de cocaïne et d'amphétamines, dexfenfluramine
Infection par le VIH
Hypertension portale (hypertension portopulmonaire)
Cardiopathie congénitale avec communication entre les circulations systémique et pulmonaire (communication interauriculaire ou interventriculaire)
Schistosomiase
Anémie hémolytique chronique
Maladie pulmonaire veino-occlusive
Hypertension artérielle pulmonaire secondaire
Maladie du cœur gauche : valvulaire, dysfonction systolique ou diastolique
Maladie pulmonaire et/ou hypoxie, par exemple maladie pulmonaire obstructive chronique, apnée obstructive du sommeil, fibrose pulmonaire
Occlusion thrombo-embolique du système vasculaire pulmonaire proximal ou distal
Mécanismes multifactoriels : troubles myéloprolifératifs, sarcoïdose, glycogénose

Caractéristiques cliniques

Dyspnée d'effort, léthargie et fatigue sont les symptômes initiaux en raison d'une incapacité d'augmenter le débit cardiaque. Avec l'aggravation de l'insuffisance ventriculaire droite, de l'œdème se forme en périphérie et la congestion hépatique provoque une douleur abdominale. À l'examen, le second bruit pulmonaire est amplifié et l'on palpe un soulèvement parasternal droit causé par l'hypertrophie ventriculaire droite. Dans la maladie avancée, l'insuffisance cardiaque droite (cœur pulmonaire) se manifeste comme suit : pression veineuse jugulaire élevée, avec une onde V importante en cas de régurgitation tricuspide associée, hépatomégalie, foie pulsatile, œdème périphérique, ascite avec épanchement pleural. On trouve aussi des caractéristiques de la maladie sous-jacente.

Examens

Le but est de confirmer l'hypertension pulmonaire et d'en découvrir la cause.

- La radiographie thoracique montre des artères pulmonaires proximales élargies qui s'amenuisent en s'éloignant. Elle peut aussi révéler la cause sous-jacente (par exemple emphysème, valve mitrale calcifiée).
- L'ECG montre une hypertrophie ventriculaire droite et un P pulmonaire (voir en début de chapitre).

- L'échocardiographie confirme la dilatation ventriculaire droite et/ou l'hypertrophie et peut aussi révéler la cause de l'hypertension artérielle pulmonaire, par exemple un shunt intracardiaque. Il est possible de mesurer la pression de pointe avec l'échocardiographie-Doppler.

Soins

Le traitement initial comprend de l'oxygène, la warfarine (en raison d'un risque accru de thrombose intrapulmonaire), un diurétique en cas d'œdème et un inhibiteur calcique oral comme vasodilatateur pulmonaire et, bien sûr, le traitement de la cause sous-jacente. Dans la maladie plus avancée, le traitement vise à diminuer la résistance vasculaire pulmonaire et se fonde sur des antagonistes oraux des récepteurs de l'endothéline (bosentan, sitaxentam), des analogues des prostanoïdes (iloprost inhalé, tréprostinil, beraprost), l'époprosténol par voie intraveineuse et le sildénafil par voie orale. Dans l'hypertension artérielle pulmonaire primitive, la maladie s'aggrave progressivement et de nombreux patients requièrent en fin de compte une transplantation du cœur et des poumons.

Embolie pulmonaire (EP)

L'EP est une affection courante et potentiellement mortelle. Malheureusement, le diagnostic correct échappe souvent parce que les symptômes sont vagues ou non spécifiques. Les emboles proviennent d'ordinaire de thrombus formés dans les veines iliofémorales (voir plus loin « Thrombose veineuse profonde »). Les facteurs de risque de maladie thrombo-embolique sont répertoriés dans le tableau 5.18. Rarement, une EP résulte de la formation de caillot dans le cœur droit.

Pathologie

Une embolie massive obstrue la voie du flux de sortie du ventricule droit et, par conséquent, augmente soudainement la résistance vasculaire pulmonaire, provoquant une insuffisance cardiaque droite aiguë. Un petit embole qui obstrue un vaisseau pulmonaire périphérique terminal peut être cliniquement silencieux, à moins qu'il ne provoque un infarctus pulmonaire. Le tissu pulmonaire est ventilé, mais pas perfusé, ce qui perturbe les échanges gazeux.

Caractéristiques cliniques

- Une EP petite ou moyenne se manifeste par de l'essoufflement, une douleur thoracique pleurétique et une hémoptysie en cas d'infarctus pulmonaire. À l'examen, le patient peut être tachypnéique, avoir un frottement pleural, et un épanchement pleural exsudatif (parfois sanglant) peut se développer.
- Une EP massive est une urgence médicale : le patient ressent de fortes douleurs thoraciques centrales et devient soudainement choqué, pâle et en sueur, avec une tachypnée et une tachycardie marquées. Une syncope et la mort peuvent suivre rapidement. À l'examen, le patient est choqué, avec une cyanose centrale. On observe une pression veineuse jugulaire élevée, un soulèvement ventriculaire droit, l'accentuation du second bruit cardiaque et un bruit de galop (insuffisance cardiaque droite aiguë).
- Des EP multiples et récurrentes se présentent avec des symptômes et des signes d'hypertension artérielle pulmonaire (voir ci-dessus) se développant en plusieurs semaines à plusieurs mois.

Examens

Un score de probabilité clinique prétest d'EP est appliqué avant les examens (tableau 10.14) ; il permet la sélection des tests diagnostiques de première ligne les plus appropriés et l'interprétation des résultats (encadré 10.5).

- Lorsque les EP sont petites ou moyennes, la radiographie thoracique, l'ECG et les gaz du sang peuvent être normaux ; quant aux anomalies dues à des EP massives, elles sont toutes non spécifiques. La radiographie du thorax et l'ECG sont utiles pour exclure d'autres affections qui peuvent se manifester de façon similaire. La radiographie du thorax peut montrer une diminution du marquage vasculaire et un hémidiaphragme soulevé en raison de la perte de volume pulmonaire. En cas d'infarctus pulmonaire, une caractéristique tardive est la formation d'une opacité en forme de coin adjacente au bord pleural, avec parfois un épanchement pleural. L'ECG montre le plus souvent une tachycardie sinusale ou parfois un accès de fibrillation auriculaire. Les caractéristiques d'une tension cardiaque droite aiguë peuvent

également être visibles : ondes P élevées et pointues dans la dérivation II, déviation axiale droite et bloc de branche droit. Les gaz du sang artériel en cas d'embolie massive montrent une hypoxémie et une hypocapnie.

- Les D-dimères plasmatiques sont des produits de dégradation du fibrinogène, libérés dans la circulation quand un caillot commence à se dissoudre. Cependant, ils sont élevés également dans de nombreuses autres affections (par exemple cancer, grossesse et après une opération) ; un résultat positif ne permet pas l'affirmation d'un diagnostic de maladie thrombo-embolique. C'est en cas de faible score de probabilité clinique prétest que le dosage des D-dimères peut s'avérer utile (tableau 10.14 et encadré 10.5).
- La TDM spiralée avec contraste *intraveineux* (angiographie pulmonaire par TDM) montre directement les vaisseaux pulmonaires ; elle est très sensible pour la détection de grandes embolies pulmonaires proximales. Elle est de plus en plus utilisée comme test diagnostique de choix pour les patients suspects d'EP. On peut cependant ne pas repérer les embolies sous-segmentaires, et parfois des examens d'imagerie supplémentaires sont nécessaires (encadré 10.5). Un des avantages par rapport à la scintigraphie ventilation/perfusion est la capacité de détecter une autre pathologie pouvant expliquer le tableau clinique.
- La scintigraphie pulmonaire avec radionucléides (scintigraphie ventilation/perfusion) montre les zones du poumon aéré avec des défauts de perfusion (défauts ventilation–perfusion). L'embolie pulmonaire est exclue chez les patients dont la scintigraphie est normale. Cependant, les scintigraphies non informatives sont fréquentes, en particulier chez les patients souffrant de maladie pulmonaire chronique coexistante ; ceux-ci auront besoin de compléments d'investigation.
- L'échographie permet la détection des caillots dans les veines pelviennes ou iliofémorales.
- L'IRM donne des résultats similaires et est utilisée si la TDM est contre-indiquée.
- En cas d'EP massive, l'échocardiographie, qui peut être réalisée au chevet du patient, fournit le diagnostic. Elle montre le thrombus proximal et la dilatation du ventricule droit.

Tableau 10.14. Score de Genève révisé pour la prédiction clinique d'une embolie pulmonaire

	Score
Facteurs de risque	
Âge > 65 ans	+ 1
Précédente thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire	+ 3
Chirurgie ou fracture au cours du mois	+ 2
Cancer actif	+ 2
Symptômes	
Douleur dans une jambe	+ 3
Hémoptysie	+ 2
Signes cliniques	
Fréquence cardiaque (bpm)	
75–94	+ 3
≥ 95	+ 5
Douleur à la palpation d'une veine profonde de la jambe et œdème unilatéral	+ 4
Probabilité clinique	**Score total**
Faible	0–3
Intermédiaire	4–10
Elevée	≥ 11

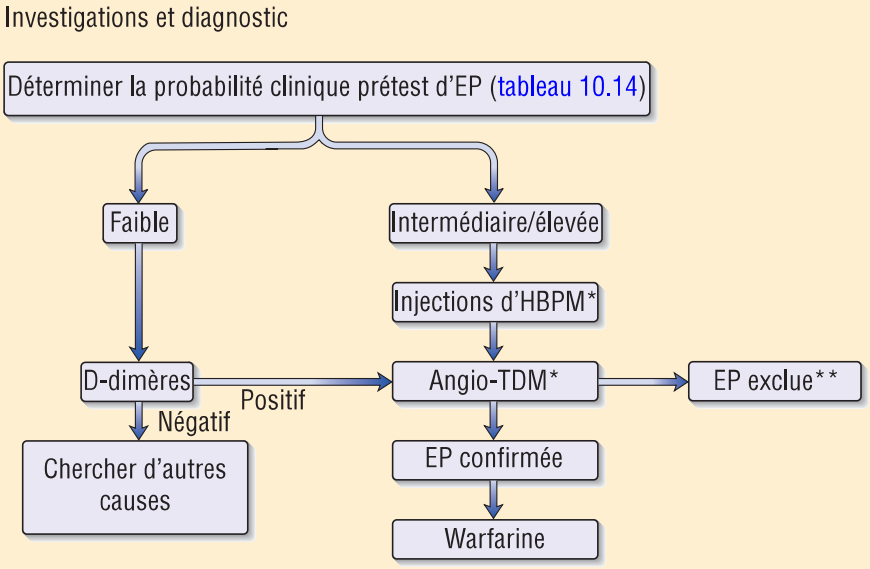
N.B. : le diagnostic d'embolie pulmonaire (EP) n'est pas exclu sur cette seule base ; environ 8 % des patients avec un score clinique faible auront une EP.
(D'après Righini M, Le Gal G, Aujesky D, et al. (2008) *Lancet* 371 : 1343–1352, avec l'autorisation d'Elsevier.)

Soins

Le traitement est résumé dans l'encadré 10.5. À l'heure actuelle, la seule indication précise pour la thrombolyse dans l'embolie aiguë massive est une hypotension artérielle persistante. Une embolectomie chirurgicale est parfois entreprise si la thrombolyse est contre-indiquée ou inefficace. En revanche, les patients dont l'état cardiovasculaire est stable et qui n'ont pas de pathologie coexistante grave peuvent être traités à la maison une fois que le diagnostic est confirmé. L'anticoagulation est poursuivie pendant 6 semaines à 6 mois en fonction du risque de récurrence de la maladie thrombo-embolique, un traitement à vie étant indiqué en cas d'embolie récurrente. Lorsque des embolies se reproduisent malgré une anticoagulation adéquate ou chez les individus à

ENCADRÉ 10.5 – URGENCE

Traitement de l'embolie pulmonaire suspectée ou confirmée



Angio-TDM : angiographie pulmonaire par TDM ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire.
* Les patients atteints d'embolie massive et d'hypotension persistante doivent être traités par thrombolyse. Dans ce cas, l'échocardiographie de chevet est un test diagnostique de remplacement de l'angio-TDM si celle-ci n'est pas immédiatement disponible ou si l'état du patient est trop instable pour le transfert au département de radiologie. a* Rarement, l'angio-TDM n'est pas concluante ; dans ce cas, les patients avec une forte probabilité clinique prétest peuvent avoir besoin d'examens complémentaires ; il faut par exemple répéter l'angio-TDM (si au départ elle était de mauvaise qualité), recourir à l'échographie-Doppler des jambes (pour chercher l'origine d'un thrombus) ou à la scintigraphie ventilation/perfusion.

haut risque chez qui l'anticoagulation est contre-indiquée, un filtre peut être inséré dans la veine cave pour prévenir les embolies.

Embolie pulmonaire durant la grossesse

Une EP survient plus fréquemment pendant la grossesse et est la principale cause de décès maternel dans les pays développés. Une échographie de compression des jambes est le premier test nécessaire. Une angiographie pulmonaire par TDM est nécessaire si l'échographie est normale ; la dose de rayonnement pour le fœtus est moindre que celle d'une scintigraphie ventilation/perfusion. La warfarine est tératogène et une EP confirmée est traitée par HBPM.

Maladie myocardique

Myocardite

En Europe, la cause la plus fréquente d'inflammation du myocarde est virale ; c'est le virus Coxsackie qui est le plus souvent en cause, mais une myocardite peut également être la conséquence d'une diphtérie, d'un rhumatisme articulaire aigu, de lésions dues à une irradiation ou à certains médicaments.

Caractéristiques cliniques

La maladie est aiguë et caractérisée par de la fièvre et des degrés variables d'insuffisance biventriculaire, éventuellement des arythmies et une péricardite.

Examens

- La radiographie thoracique peut montrer une dilatation cardiaque.
- L'ECG montre des modifications non spécifiques de l'onde T et du segment ST.
- Le diagnostic repose sur la démonstration d'une augmentation des titres sériques d'anticorps antiviraux et de l'inflammation visible sur la biopsie cardiaque. Les résultats influencent rarement le traitement, et une biopsie, en général, n'est pas effectuée.

Soins

Le traitement est l'alitement et le traitement de l'insuffisance cardiaque. Le pronostic est généralement favorable.

Cardiomyopathie

Les cardiomyopathies comprennent diverses maladies du myocarde qui affectent la fonction mécanique ou électrique cardiaque. Les cardiomyopathies mécaniques peuvent être : hypertrophique, arythmogène (ventricule droit), dilatée ou restrictive. Les cardiomyopathies fonctionnelles peuvent relever d'un trouble de la conduction ou de canalopathies ioniques, par exemple le syndrome du QT long. Le diagnostic d'une maladie du myocarde repose habituellement sur l'imagerie, l'échographie et l'IRM cardiaques.

Cardiomyopathie hypertrophique (CMH)

La CMH est caractérisée par une hypertrophie ventriculaire marquée en l'absence de conditions anormales de chargement telles que hypertension ou maladies valvulaires. Habituellement, l'implication du septum interventriculaire est disproportionnée. Les ventricules hypertrophiques, moins extensibles, se remplissent difficilement au cours de la diastole, ce qui réduit le volume d'éjection. La plupart des cas sont familiaux, de mode autosomique dominant, et sont liés à des mutations dans les gènes codant des protéines du sarcomère, par exemple la troponine T et la β-myosine. C'est la cause la plus fréquente de mort subite cardiaque chez les jeunes.

Caractéristiques cliniques

Les patients peuvent être asymptomatiques (et détectés par dépistage familial), ou se plaindre d'essoufflement, d'angor ou de syncope. Les complications sont : mort subite, troubles du rythme auriculaire et ventriculaire, thrombo-embolie, endocardite infectieuse et insuffisance cardiaque. Le pouls carotidien est saccadé à cause de l'éjection rapide et de l'obstruction soudaine à l'éjection ventriculaire pendant la systole, ce qui cause d'ailleurs un souffle systolique d'éjection. On peut également entendre un souffle pansystolique de régurgitation mitrale fonctionnelle.

Examens

- L'ECG est presque toujours anormal. Des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche sans cause apparente permettent le diagnostic.
- L'imagerie cardiaque montre une hypertrophie ventriculaire (échographie et IRM) et de la fibrose (IRM).
- L'analyse génétique peut confirmer le diagnostic et fournir des informations pronostiques.

Soins

L'amiodarone réduit le risque d'arythmie et de mort subite. Les individus les plus à risque sont équipés d'un défibrillateur cardiaque implantable. Les douleurs thoraciques et la dyspnée sont traitées par un β-bloquant et le vérapamil. Dans certains cas, le gradient de la voie d'éjection est réduit par résection chirurgicale ou ablation du septum à l'alcool. On peut également placer un stimulateur bicaméral.

Cardiomyopathie dilatée (CMD)

La CMD est caractérisée par un ventricule gauche dilaté qui se contracte mal. Dans la forme familiale, la transmission est autosomique dominante.

Caractéristiques cliniques

L'essoufflement est généralement la première plainte ; plus rarement, les patients sont victimes d'une embolie, à partir d'un thrombus mural, ou d'arythmie. Par la suite, une insuffisance cardiaque se développe progressivement, avec les symptômes et signes d'une décompensation biventriculaire.

Examens

- La radiographie thoracique peut montrer une dilatation cardiaque.
- L'ECG est souvent anormal. Les changements sont non spécifiques et comprennent les arythmies et un aplatissement des ondes T.
- L'imagerie cardiaque montre des ventricules dilatés avec hypokinésie. L'IRM cardiaque peut montrer d'autres causes de dysfonction ventriculaire gauche, par exemple un infarctus du myocarde antérieur.

Tableau 10.15. Maladies du myocarde présentant les caractéristiques d'une cardiomyopathie dilatée

Ischémie
Hypertension
Cardiopathie congénitale
Cardiomyopathie du péripartum
Infections, par exemple cytomégalovirus, VIH
Excès d'alcool
Dystrophie musculaire
Amylose
Hémochromatose

D'autres tests peuvent être nécessaires afin que d'autres maladies ayant les caractéristiques cliniques d'une CMD puissent être exclues (tableau 10.15). A cette fin, il faudra éventuellement pratiquer une angiographie coronaire ou une biopsie endomyocardique et rechercher des autoanticorps ou une infection virale.

Soins

L'insuffisance cardiaque et la fibrillation auriculaire sont traitées de façon classique (voir plus haut). Une thérapie de resynchronisation cardiaque et les défibrillateurs cardiaques implantables sont utilisés chez les patients dont le score de gravité est de III/IV dans le classement de la NYHA. Une cardiomyopathie grave peut nécessiter une transplantation cardiaque.

Cardiomyopathie restrictive primitive

Le myocarde rigide restreint le remplissage ventriculaire durant la diastole et le tableau clinique ressemble à celui d'une péricardite constrictive (voir plus loin). En Europe et en Amérique du Nord, la cause la plus fréquente est l'amylose. L'ECG, la radiographie du thorax et l'échocardiographie donnent souvent des résultats anormaux, mais ils ne sont pas spécifiques. Le cathétérisme cardiaque montre des changements de pression caractéristiques et permet le prélèvement d'une biopsie endomyocardique, qui fournit le diagnostic histologique. Il n'existe aucun traitement spécifique et le pronostic est mauvais, la plupart des patients mourant moins d'un an après le diagnostic. Une transplantation cardiaque est effectuée dans des cas sélectionnés.

Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène

Dans cette affection, la paroi du ventricule droit est remplacée progressivement par du tissu fibroadipeux. Les signes cliniques typiques sont une tachycardie ventriculaire ou la mort subite survenant chez un homme jeune.

Maladie péricardique

Le péricarde normal est un sac fibroélastique contenant une mince couche de liquide (50 ml) qui entoure le cœur et les racines des gros vaisseaux.

Péricardite aiguë

Étiologie

En Europe, une inflammation aiguë du péricarde est le plus souvent due à une infection virale (virus Coxsackie B, échovirus, infection par le VIH) ou suit un infarctus du myocarde. D'autres causes incluent l'urémie, les maladies rhumatismales auto-immunes, les traumatismes, les infections (bactériennes, tuberculose, mycotiques) et les cancers (sein, poumon, leucémie et lymphome).

Caractéristiques cliniques

Une douleur vive, thoracique, rétrosternale et que le patient soulage en se penchant en avant est caractéristique. La douleur peut s'aggraver à l'inspiration et irradier vers le cou et les épaules. Le signe clinique cardinal est un frottement péricardique, qui peut être transitoire.

Diagnostic

L'ECG fournit le diagnostic. Dans toutes les dérivations, le segment ST est surélevé et prend une forme concave (comme une selle) ; il revient à la ligne de base dès que l'inflammation disparaît. En cas d'infarctus du myocarde, le décalage vers le haut du segment ST a une forme convexe et est limité aux dérivations qui font face à la zone nécrosée.

Soins

Le traitement est celui de l'affection sous-jacente, avec des AINS. Pour les cas résistants, on recourt aux corticoïdes systémiques. Les AINS ne doivent pas être utilisés dans les quelques jours qui suivent un infarctus du myocarde, car ils sont associés à une fréquence plus élevée de rupture du myocarde. Les complications de la péricardite aiguë sont un épanchement péricardique et une péricardite chronique (> 6 à 12 mois).

Epanchement péricardique et tamponnade

Un épanchement péricardique est une accumulation de liquide dans le sac péricardique qui peut résulter de l'une des causes de péricardite. L'hypothyroïdie provoque aussi un épanchement péricardique, mais elle compromet rarement la fonction ventriculaire. Une tamponnade péricardique est une urgence médicale liée au grand volume de liquide péricardique, souvent accumulé rapidement, qui limite le remplissage diastolique des ventricules et provoque une réduction marquée du débit cardiaque.

Caractéristiques cliniques

L'épanchement masque le choc de pointe et les bruits du cœur sont adoucis. Les signes de tamponnade péricardique sont une hypotension, une tachycardie ainsi qu'une élévation de la pression veineuse jugulaire qui, paradoxalement, augmente avec l'inspiration (signe de Kussmaul). Invariablement, la pression artérielle chute de plus de 10 mmHg à l'inspiration ; ce pouls paradoxal est le résultat d'une augmentation du retour veineux dans le cœur droit pendant l'inspiration. Le volume accru du ventricule droit occupe ainsi plus d'espace dans le péricarde rigide et empêche le remplissage du ventricule gauche.

Examens

- La radiographie thoracique montre un grand cœur globuleux.
- L'ECG montre des complexes de faible voltage.
- L'échocardiographie permet le diagnostic en montrant un espace sans écho autour du cœur.
- Les tests invasifs pour l'identification de la cause de l'épanchement peuvent n'être nécessaires que si l'épanchement persiste, ou si l'on suspecte qu'il est purulent ou tuberculeux, ou lorsque l'on ignore s'il est secondaire à une maladie sous-jacente. Une péricardiocentèse (aspiration de liquide sous échocardiographie) et une biopsie péricardique pour culture et cytologie/histologie et PCR (pour la tuberculose) ont un meilleur rendement diagnostique en cas d'épanchement important.

Soins

Le traitement de la tamponnade est une péricardiocentèse d'urgence. Le liquide péricardique est drainé par une aiguille introduite dans le sac péricardique. Si l'épanchement se reproduit, en dépit du traitement de la cause sous-jacente, l'excision d'un segment péricardique peut être nécessaire ; le liquide est alors absorbé par les lymphatiques pleuraux et médiastinaux.

Péricardite constrictive

En Europe, la plupart des cas de péricardite constrictive sont idiopathiques ou constituent une séquelle d'une hémorragie intrapéricardique pendant une opération cardiaque.

Caractéristiques cliniques

Le cœur est enfermé dans un sac péricardique fibreux et rigide qui empêche un remplissage diastolique adéquat des ventricules. Le tableau clinique ressemble à celui de l'insuffisance cardiaque droite, avec distension de la veine jugulaire, œdème déclive, hépatomégalie et ascite. Le signe de Kussmaul (la PVJ augmente paradoxalement avec l'inspiration) est généralement présent et il peut y avoir un pouls paradoxal, une fibrillation auriculaire et, à l'auscultation, un claquement péricardique, diastolique précoce, provoqué par un remplissage ventriculaire rapide. Cliniquement, la péricardite constrictive peut ne pas être distinguée d'une cardiomyopathie restrictive (voir plus haut).

Examens

Une radiographie du thorax montre une taille cardiaque normale et des calcifications péricardiques (mieux vues sur un cliché de profil). Le diagnostic repose sur la TDM ou l'IRM, qui montre l'épaississement péricardique et les calcifications.

Soins

Le traitement consiste en l'exérèse chirurgicale du péricarde.

Hypertension systémique

La pression artérielle est considérée comme anormale lorsqu'elle entraîne une nette augmentation de la morbidité et de la mortalité par maladie cardiaque, AVC et insuffisance rénale. Le niveau critique varie avec l'âge, le sexe, la race et le pays ; il serait excessif lorsqu'il dépasse 140/90 mmHg, sur la base d'au moins deux lectures à différentes occasions. Que vaut une seule mesure de la pression artérielle ? La réponse n'est pas évidente, car elle peut augmenter de manière ponctuelle dans certaines situations, par exemple chez le médecin. En général, plusieurs lectures sont nécessaires pour confirmer un diagnostic d'hypertension. Parfois, en cas de doute, il faut recourir à la prise ambulatoire de la pression artérielle, c'est-à-dire l'enregistrer durant 24 heures au moyen d'une technique non invasive.

Étiologie

Hypertension essentielle

Chez la plupart des patients souffrant d'hypertension (80 à 90 %), la cause n'est pas connue ; on parle alors d'hypertension primitive ou essentielle, dont l'étiologie est multifactorielle :

- composante génétique ;
- faible poids à la naissance ;
- obésité ;
- consommation excessive d'alcool ;
- apport élevé en sel ;
- syndrome métabolique.

Hypertension secondaire

Cette affection est la conséquence d'une cause spécifique et potentiellement traitable.

- Une maladie rénale explique plus de 80 % des cas d'hypertension secondaire. Les causes courantes sont une néphropathie diabétique, une glomérulonéphrite chronique, des reins polykystiques chez l'adulte, une néphrite tubulo-interstitielle chronique et une maladie vasculaire rénale.
- Les maladies endocriniennes (voir chap. 14) pouvant être impliquées sont : le syndrome de Conn (hyperaldostéronisme), l'hyperplasie des surrénales, un phéochromocytome, le syndrome de Cushing et une acromégalie.
- La coarctation de l'aorte est un rétrécissement congénital de l'aorte au niveau de l'insertion du canal artériel ou juste en aval, c'est-à-dire en aval de l'artère sous-clavière gauche. L'hypertension est due à une diminution de la perfusion rénale et se manifeste par un pouls retardé (retard radiofémoral) dans les jambes, un souffle au milieu ou à la fin de la systole et, à la radiographie, des encoches costales, les artères collatérales érodant le bord inférieur des côtes.
- Une prééclampsie survenant durant le troisième trimestre de grossesse.
- Des médicaments, notamment les contraceptifs oraux contenant des estrogènes, d'autres stéroïdes, les AINS et la vasopressine.

Caractéristiques cliniques

L'hypertension est généralement asymptomatique. Les causes secondaires d'hypertension artérielle peuvent être suggérées par des manifestations spécifiques, telles que des accès de sudation et de tachycardie en cas de phéochromocytome. L'hypertension artérielle est dite maligne ou accélérée lorsqu'elle se manifeste par une hausse rapide et importante, par exemple une pression diastolique qui atteint ou dépasse 120 mmHg. Dans ces cas, le changement histologique caractéristique est une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire ; non traitée, elle entraîne des lésions d'organes comme les reins (hématurie, protéinurie, maladie rénale progressive), le cerveau (œdème cérébral et hémorragie), la rétine (hémorragies en flammèches, taches cotonneuses, exsudats durs et œdème papillaire) et le système cardiovasculaire (insuffisance cardiaque aiguë et dissection aortique).

Examen

Chez la plupart des patients, la seule constatation est l'hypertension artérielle, mais chez d'autres, des signes relatifs à la cause (par exemple souffle

abdominal dans la sténose artérielle rénale, retard du pouls fémoral dans la coarctation de l'aorte) ou les effets des organes affectés par l'hypertension peuvent être présents, par exemple une accentuation du second bruit cardiaque, un soulèvement du ventricule gauche, un quatrième bruit cardiaque dans la cardiopathie hypertensive, et des anomalies rétiniennes. Ces dernières sont classées selon leur gravité.

- Grade 1 – tortuosité et aspect argenté des artères rétiniennes.
- Grade 2 – grade 1, plus pincement artérioveineux (les veines semblent progressivement écrasées par les artères qui les croisent, c'est le signe du croisement [NdT]).
- Grade 3 – grade 2 plus hémorragies en flammèches et exsudats cotonneux.
- Grade 4 – grade 3 plus œdème papillaire.

Examens

Les investigations, qui ont pour but l'identification des lésions des organes cibles et les causes éventuelles d'une hypertension secondaire, devraient comprendre les examens suivants :

- les taux sériques de l'urée et des électrolytes, qui peuvent montrer des signes d'insuffisance rénale ; dans ce cas, des examens rénaux plus spécifiques (par exemple échographie ou angiographie) sont indiqués. Une hypokaliémie survient dans le syndrome de Conn ;
- le test par bandelette urinaire pour la détection de protéines et de sang, ce qui peut indiquer une maladie rénale (cause ou effet de l'hypertension) ;
- la glycémie ;
- les lipides sériques ;
- l'ECG, qui peut montrer des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche ou d'ischémie myocardique.

Les jeunes patients souffrant d'hypertension (< 30 ans) ou ceux qui, à la suite des données cliniques ou des examens, sont suspects d'hypertension secondaire doivent subir des investigations plus poussées, par exemple le dosage des catécholamines dans l'urine et le plasma si un phéochromocytome paraît possible, ou les tests nécessaires à la recherche d'une origine rénovasculaire.

Soins

En cas d'hypertension maligne ou grave (PA ≥ 180/110 mmHg), le traitement doit être lancé immédiatement. Chez d'autres patients, le traitement est commencé si la répétition des mesures a confirmé que l'hypertension est prolongée (tableau 10.16). Pour la plupart des patients, une pression artérielle cible pendant le traitement est 140/85 mmHg. Pour les patients souffrant de diabète, de maladie rénale chronique ou d'une maladie cardiovasculaire, une cible de 130/80 mmHg est recommandée.

Les mesures non pharmacologiques dans le traitement de l'hypertension sont :

- réduction du poids (objectif d'IMC < 25 kg/m^2) ;
- régime pauvre en graisses et en graisses saturées ;

Tableau 10.16. Indications thérapeutiques fondées sur des enregistrements d'une PA (mmHg) soutenue

Gravité	PA initiale	Intervention
Normale haute	> 130/85	Réévaluer tous les 5 ans
Normale haute	130–139 / 85–89	Modification du style de vie Réévaluation annuelle
Hypertension faible	140–159 / 90–99	Groupe 1 – confirmer sur 12 semaines puis traiter Groupe 2 – confirmer sur 12 semaines (PA mensuelle), à traiter si elle se maintient Groupe 3 – modification du style de vie, réévaluation chaque année
Hypertension modérée	160–179 / 100–109	Groupe 1 – confirmer pendant 4 semaines puis traiter Autres – confirmer sur 4–12 semaines (PA hebdomadaire), à traiter si elle se maintient
Hypertension élevée	> 180/110	Confirmer sur 1–2 semaines, puis traiter

Groupe 1 : patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, d'une lésion d'organe cible ou de diabète.
Groupe 2 : patients avec un risque estimé à 10 ans de maladie cardiovasculaire ≥ 20 %.
Groupe 3 : patients n'appartenant pas aux groupes 1 ou 2.

- régime pauvre en sel (<6 g de chlorure de sodium par jour) ;
- consommation d'alcool limitée (<21 unités et <14 unités par semaine pour les hommes et les femmes respectivement) ;
- exercice dynamique (au moins 30 minutes de marche rapide par jour) ;
- augmentation de la consommation de fruits et légumes ;
- réduction des risques cardiovasculaires par l'arrêt du tabac et augmentation de la consommation de poisson gras.

Chez la plupart des patients hypertendus, une statine est également prescrite pour réduire le risque cardiovasculaire global. Le contrôle glycémique doit être optimisé chez les sujets diabétiques (HbA1c < 7 %). Chaque classe d'antihypertenseur comporte des indications et des contre-indications selon les divers groupes de patients. Un seul médicament antihypertenseur est utilisé au départ mais, chez de nombreux patients, un traitement combiné sera nécessaire pour contrôler la pression artérielle. Chez les patients sans raisons impérieuses justifiant une classe particulière de médicament, on peut recourir à un algorithme thérapeutique (ACD) qui oriente la séquence et les combinaisons logiques de médicaments (fig. 10.17). Il est fondé sur l'observation que les jeunes et les Caucasiens ont tendance à avoir des taux plus élevés de rénine que les personnes âgées ou la population noire.

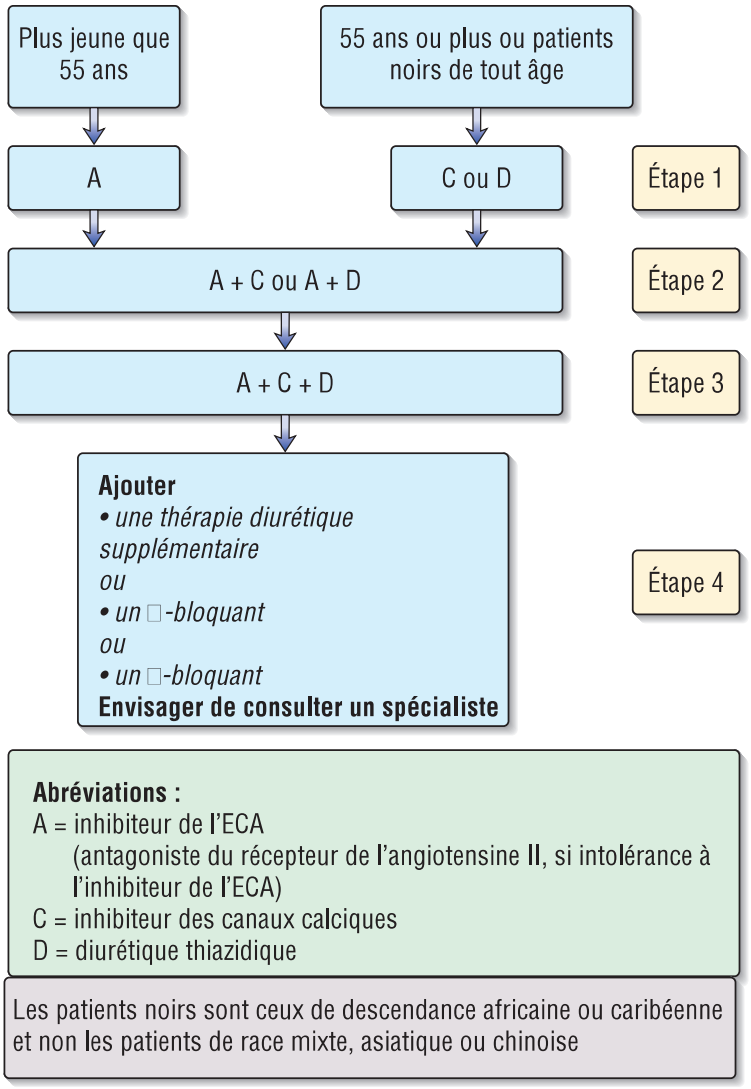


Figure 10.17. Choisir les médicaments pour les patients dont l'hypertension vient d'être diagnostiquée.

(National Institute for Health and Clinical Excellence (2006). Choosing drugs for patients newly diagnosed with hypertension. In : CG 34 Hypertension : management of hypertension in adults in primary care (Quick Reference Guide). Londres : NICE. Disponible sur http : //guidance.nice.org.uk/CG127. Reproduit avec autorisation.)

Ainsi, les médicaments classés « A », qui réduisent la pression artérielle au moins en partie par la suppression du système rénine–angiotensine, sont plus efficaces dans le traitement initial des jeunes patients blancs.

- *Diurétiques.* Ils augmentent l'excrétion rénale de sodium et d'eau et dilatent directement les artérioles. Les diurétiques de l'anse, par exemple le furosémide, et les diurétiques thiazidiques, par exemple le bendrofluméthiazide (bendrofluazide), sont également efficaces pour abaisser la pression artérielle, bien que les diurétiques thiazidiques soient généralement préférés, car leur durée d'action est plus longue, la diurèse n'est pas si abondante et ils sont moins chers. Le souci majeur avec les diurétiques thiazidiques est leurs effets métaboliques néfastes : augmentation du cholestérol sérique, hypokaliémie, hyperuricémie (ils peuvent précipiter une crise de goutte) et diminuer de la tolérance au glucose.
- *β-bloquants.* Ils ne sont plus prescrits comme traitement initial optimal de l'hypertension. Ils sont utilisés chez de plus jeunes patients, en particulier en cas d'intolérance ou de contre-indications aux inhibiteurs de l'ECA et aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, chez les femmes susceptibles d'être, ou de devenir, enceintes, ou lorsque des signes cliniques suggèrent une hyperactivité du système nerveux sympathique. Les β-bloquants réduisent la production de rénine et l'activité du système nerveux sympathique. Les complications sont : bradycardie, bronchospasme, extrémités froides, fatigue et faiblesse.
- *Inhibiteurs de l'ECA.* Le captopril, l'énalapril, le lisinopril et le ramipril bloquent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, un puissant vasoconstricteur, et bloquent la dégradation de la bradykinine, un vasodilatateur. Hypotension et toux sont les effets secondaires potentiels de la première dose. Aux fortes doses, ils peuvent causer une protéinurie, des éruptions cutanées et une leucopénie. Les inhibiteurs de l'ECA sont contre-indiqués dans les sténoses des artères rénales, car l'inhibition du système rénine–angiotensine dans ce cas peut réduire le débit sanguin rénal et, dès lors, entraîner un infarctus rénal.
- *Antagonistes de l'angiotensine II.* Le losartan, le valsartan, l'irbésartan et le candésartan bloquent sélectivement les récepteurs de l'angiotensine II. Ils partagent certains effets des inhibiteurs de l'ECA et sont utiles chez les patients qui, en raison de la toux, ne tolèrent pas les inhibiteurs de l'ECA.
- *Antagonistes du calcium.* L'amlodipine et la nifédipine agissent principalement en dilatant les artérioles périphériques. Les effets secondaires potentiels sont des troubles de conduction cardiaque avec bradycardie (vérapamil et diltiazem), des maux de tête, des bouffées vasomotrices et une rétention hydrique, mais ils sont rares.
- *Autres agents.* Les α-bloquants (par exemple doxazosine), l'hydralazine et les agents à action centrale (par exemple clonidine, moxonidine) peuvent être indiqués dans certaines circonstances. L'aliskérine est un nouvel antihypertenseur, inhibiteur de la rénine. Il est utilisé seul ou en combinaison avec d'autres agents.

Traitement de l'hypertension grave

Les patients atteints d'hypertension maligne ou grave, c'est-à-dire une pression diastolique > 140 mmHg, doivent être traités à l'hôpital. L'objectif est de ramener lentement, en 24 à 48 heures, la pression artérielle diastolique à environ 100 à 110 mmHg. C'est généralement réalisé avec des antihypertenseurs oraux, par exemple l'aténolol ou l'amlodipine. Les antihypertenseurs par voie sublinguale ou par voie intraveineuse ne sont pas recommandés, car ils peuvent produire une chute brutale de la pression artérielle avec infarctus cérébral. Lorsqu'un contrôle rapide de la pression artérielle est nécessaire (par exemple dissection aortique), l'agent de choix est le nitroprussiate de sodium par voie intraveineuse (dose initiale de 0,3 µg/kg/min, soit 100 mg de nitroprussiate dans 250 ml de solution saline à 2 à 5 ml/h) ou le labétolol.

Maladie artérielle et veineuse

Anévrismes aortiques

Un anévrisme est une dilatation artérielle localisée et permanente. Il peut être asymptomatique ou causer des symptômes par des effets de pression ou de rupture, parfois avec formation de

fistules; ils peuvent également être à l'origine d'embolie. Les anévrismes aortiques (diamètre du vaisseau >3 cm), qui sont généralement abdominaux et la conséquence d'un processus dégénératif, se développent surtout chez les hommes âgés. Certains anévrismes sont favorisés par une maladie du tissu conjonctif.

Abdominal

Un anévrisme aortique abdominal peut être asymptomatique et découvert comme une tuméfaction pulsatile à l'occasion d'un examen clinique, ou comme un site calcifié visible sur une simple radiographie. Il peut aussi causer des symptômes par pression, par exemple une douleur épigastrique ou dorsale. Une rupture, qui est une urgence chirurgicale, se manifeste par une douleur épigastrique irradiant dans le dos et par un choc hypovolémique. Le diagnostic repose sur l'échographie ou la TDM. Le remplacement chirurgical du segment anévrismal par un greffon prothétique est indiqué pour un anévrisme symptomatique ou un grand anévrisme asymptomatique (>5,5 cm). Chez les patients à risque chirurgical élevé, on recourt de plus en plus à l'insertion d'une endoprothèse aortique.

Thoracique

Une nécrose médiale kystique et l'athérosclérose sont les causes habituelles des anévrismes thoraciques. La syphilis cardiovasculaire fait partie des étiologies très rares. L'anévrisme thoracique peut être asymptomatique, exercer une pression sur des structures locales et provoquer ainsi des dorsalgies, de la dysphagie et de la toux ou entraîner une régurgitation aortique si la racine aortique est impliquée.

Anévrisme disséquant

La dissection aortique est due à une déchirure de l'intima : le sang sous haute pression crée une fausse lumière dans la média fragilisée. La manifestation typique est une douleur thoracique centrale, soudaine et violente, irradiant dans le dos. L'implication des ramifications artérielles peut susciter des troubles neurologiques, faire disparaître le pouls et rendre la pression artérielle différente entre les deux bras. La radiographie thoracique montre un élargissement du médiastin et le diagnostic est confirmé par TDM, échographie transœsophagienne ou IRM. Le traitement implique le contrôle urgent de la pression artérielle et la réparation chirurgicale de la dissection aortique proximale.

Maladie et phénomène de Raynaud

Le phénomène de Raynaud est dû à des spasmes intermittents dans les artères irriguant les doigts et les orteils. Il est généralement induits par le froid et soulagé par la chaleur. La pâleur initiale, causée par la vasoconstriction, est suivie de cyanose puis de rougeur due à l'hyperémie. Une maladie de Raynaud survient plus fréquemment chez les jeunes femmes et n'a pas d'autre affection sous-jacente. Elle doit donc être différenciée du phénomène de Raynaud secondaire, par exemple celui qui complique une maladie auto-immune rhumatismale ou la prise d'un β-bloquant. Le traitement commence par des mesures simples : garder mains et pieds au chaud, arrêter de fumer ou de prendre le β-bloquant responsable. Si nécessaire, un médicament comme la nifédipine orale ou, parfois, des perfusions de prostacycline peuvent s'avérer utiles. Une sympathectomie lombaire peut soulager les symptômes des membres inférieurs.

Maladie veineuse

Thrombophlébite superficielle

Cette affection survient généralement dans une jambe et se manifeste par de la douleur, de la rougeur le long de la veine affectée; celle-ci est sensible et dure à la palpation. Le traitement consiste en une analgésie simple, par exemple un AINS. L'anticoagulation n'est pas nécessaire, car il n'y a pas de risque d'embolie.

Thrombose veineuse profonde

Une thrombose peut survenir dans n'importe quelle veine, mais celles du bassin et des jambes sont le plus souvent impliquées. Les facteurs de risque de thrombose veineuse profonde (TVP) sont repris au tableau 5.18.

Caractéristiques cliniques

La TVP est souvent asymptomatique, mais la jambe peut être chaude et gonflée, avec une sensibilité du mollet et une distension des veines superficielles. Le diagnostic différentiel comprend la rupture d'un kyste de Baker (voir chap. 7), l'œdème lié à d'autres causes et une cellulite.

Examens

Le dosage sérique des D-dimères est l'examen initial chez les patients avec un score de probabilité clinique faible (tableau 10.17) et aucune investigation complémentaire n'est indiquée si les D-dimères sont normaux. Chez tous les autres patients, une échographie avec compression veineuse est indiquée ; elle est fiable pour une thrombose iliofémorale, mais ne l'est pas pour une thrombose veineuse du mollet. Si l'examen initial est négatif alors que la suspicion clinique est élevée, il faudra le répéter 1 semaine plus tard, avec entre-temps un traitement à l'héparine.

Soins

Les soins sont abordés en détail au chapitre 5.

L'objectif principal du traitement est la prévention de l'embolie pulmonaire. L'anticoagulation commence avec l'héparine et le traitement se poursuit avec la warfarine, qui sera administrée pendant 3 mois. Cependant, si un facteur de risque était manifestement en cause, par exemple le repos au lit, le traitement est habituellement limité à 4 semaines. On recourt parfois à une thrombolyse chez les patients atteints d'une thrombose iliofémorale étendue.

Les principales complications d'une TVP sont l'embolie pulmonaire, la récurrence d'une thrombose et le syndrome post-thrombotique, qui se caractérise par une douleur permanente, un gonflement, un œdème et parfois un eczéma variqueux ; celui-ci peut entraîner la destruction des valves des veines profondes. Des bas élastiques de soutien sont utilisés pour le syndrome post-thrombotique.

Tableau 10.17. Score de Wells pour la probabilité clinique d'une thrombose veineuse profonde (TVP)

Antécédents			**Score si présent**
Traumatisme, chirurgie ou immobilisation dans un plâtre d'un membre inférieur			+1
Alitement pendant plus de 3 jours ou chirurgie dans les 4 dernières semaines			+1
Cancer (y compris un traitement jusqu'à 6 mois auparavant)			+1
Sensibilité le long du système veineux profond			+1
Données cliniques			
Membre entier gonflé			+1
Mollet gonflé de plus de 3 cm par rapport au côté asymptomatique, mesure à 10 cm en dessous de la tubérosité tibiale			+1
Œdème (plus marqué à la jambe symptomatique)			+1
Veines collatérales superficielles dilatées (non variqueuses)			+1
Autre diagnostic possible			
Autre diagnostic (par exemple blessure musculosquelettique, hématome, œdème chronique, cellulite de la jambe, arthrite de la jambe, kyste de Baker) ayant une probabilité semblable ou supérieure à celle d'une TVP			−2
Score total	≤ 0	1–2	≥3
Risque de TVP	3 % (faible)	17 % (modéré)	75 % (élevé)

Médicaments pour le système cardiovasculaire

Cardioversion électrique

La cardioversion est l'administration d'un choc électrique synchronisé avec le complexe QRS, tandis que la défibrillation est non synchronisée, c'est-à-dire que le choc est délivré de manière aléatoire pendant le cycle cardiaque (tableau 10.18). Chez le patient victime d'un arrêt cardiaque et ne répondant pas à une défibrillation répétée, il est difficile de décider quand arrêter les efforts de réanimation et de défibrillation. Cela dépend du patient, des circonstances de l'arrêt et pendant combien de temps le patient est resté avec un rythme cardiaque n'assurant plus de circulation sanguine. En général, chez un patient hospitalisé, si la réanimation n'a pas rétabli un rythme de perfusion après 30 minutes, d'autres tentatives ont peu de chance de réussir. Le pronostic est moins bon chez les patients dont l'arrêt survient hors de l'hôpital. Il y a des exceptions : la réanimation est poursuivie pendant plus longtemps chez un patient en hypothermie.

Indications

- Cardioversion élective :
  - tachyarythmies auriculaires.
- Cardioversion d'urgence :
  - tachyarythmies auriculaires avec retentissement hémodynamique, par exemple hypotension, œdème pulmonaire ;
  - tachycardie ventriculaire (TV) ;
  - fibrillation ventriculaire (FV).

Tableau 10.18. Niveaux d'énergie pour les défibrillateurs biphasiques

Arythmie	Énergie du choc initial (J)
Tachycardie avec complexes larges	120–150
Flutter auriculaire et tachycardie avec complexes étroits	70–120
Fibrillation auriculaire	120–150
Arythmies ventriculaires	150–200

Contre-indications

- Toxicité digitalique (contre-indication relative) – une induction d'arythmies ventriculaires par cardioversion est plus probable.
- Fibrillation auriculaire ayant débuté plus de 24 heures auparavant (en raison du risque d'embolie), sauf si le tableau clinique indique un risque élevé.

Médicaments antiarythmiques

Adénosine

Mode d'action

L'adénosine est un nucléotide purique, qui agit sur des récepteurs spécifiques et augmente le flux de potassium hors des cellules du myocarde, provoquant ainsi une hyperpolarisation et une stabilisation de la membrane cellulaire. Elle exerce des effets puissants sur le nœud SA, produisant une bradycardie sinusale, et ralentit la conduction des influx à travers le nœud atrioventriculaire.

Indications

L'indication principale est le retour à un rythme sinusal des tachycardies jonctionnelles atrioventriculaires.

Préparations et posologie

3 mg/ml.

- **Injection intraveineuse :** elle doit être rapide dans une veine centrale ou dans une veine périphérique de grand calibre, 6 mg en 2 secondes avec surveillance cardiaque, l'équipement de réanimation étant disponible ; si nécessaire, après 1–2 minutes, une deuxième injection de 12 mg sera administrée, éventuellement suivie d'une troisième, également 12 mg, après 1–2 minutes ; tout incrément doit être évité, si un bloc AV de degré élevé se développe à n'importe quelle dose.

Effets secondaires

Les effets indésirables sont communs, mais ils sont généralement transitoires. Les patients doivent être avertis avant l'administration du

médicament des effets secondaires qui durent habituellement moins de 1 minute :

- bradycardie et bloc AV ;
- rougeur du visage, maux de tête, douleur ou serrement thoracique ;
- bronchospasme.

Précautions/contre-indications

Contre-indiquée dans l'asthme, dans un bloc AV de deuxième ou troisième degré et dans une maladie du nœud sinusal (à moins que le patient ne soit porteur d'un stimulateur).

Chlorhydrate d'amiodarone

Mode d'action

Cet antiarythmique de classe III, selon la classification de Vaughan Williams, prolonge la durée du potentiel d'action, augmentant ainsi la période réfractaire absolue. Il inhibe les canaux potassiques impliqués dans la repolarisation.

Indications

L'injection intraveineuse d'amiodarone est utilisée dans la réanimation cardiopulmonaire en cas de fibrillation ventriculaire ou de tachycardie sans pouls insensible à d'autres interventions. L'amiodarone orale et IV est utilisée dans le traitement des arythmies (tachycardie supraventriculaire et ventriculaire, fibrillation auriculaire et flutter), en particulier lorsque d'autres médicaments sont inefficaces ou contre-indiqués. Dans une situation non urgente, ce médicament ne doit être commencé que sous le contrôle d'un spécialiste. Contrairement à beaucoup d'autres antiarythmiques, l'amiodarone provoque peu ou pas de dépression myocardique.

Préparations et posologie

Comprimés : 100 mg, 200 mg; injectables : 30 mg/ml ou concentrés à 50 mg/ml.

- **Voie orale :** 200 mg trois fois par jour pendant 1 semaine, ramené à 200 mg deux fois par jour pendant encore une semaine; la dose d'entretien est généralement de 200 mg par jour ou le minimum requis pour le contrôle de l'arythmie.
- **Voie intraveineuse :** via une ligne centrale (en urgence ; par exemple, en cas de tachycardie ventriculaire, l'amiodarone peut être injectée par une ligne périphérique de grand calibre, mais c'est un agent vésicant, qui exige des précautions), au début 5 mg/kg dans 250 ml de glucose à 5 % (médicament incompatible avec le chlorure de sodium) en 20 à 120 minutes sous surveillance ECG. Cela peut être répété si nécessaire jusqu'à un maximum de 1,2 g en 24 heures dans 500 ml. Dès qu'une réponse adéquate a été obtenue, la thérapie orale doit commencer et la thérapie IV arrêtée.

Effets secondaires

L'amiodarone contient de l'iode et peut causer de l'hypo- ou hyperthyroïdie. Les tests de la fonction thyroïdienne, notamment T_3, devraient être effectués avant la première administration, puis tous les 6 mois au cours du traitement. Il faut aussi tenir compte de la toxicité hépatique et donc demander les analyses adéquates avant le traitement, puis tous les 6 mois. Les autres effets secondaires sont des dépôts cornéens réversibles (la nuit, les conducteurs peuvent être éblouis par les phares), des réactions cutanées phototoxiques (conseiller aux patients d'utiliser des crèmes solaires écran total), une pigmentation gris ardoise de la peau, une pneumonie et une neuropathie périphérique.

Précautions/contre-indications

L'amiodarone est contre-indiquée en cas de bradycardie sinusale ou de bloc cardiaque sinoauriculaire, sauf si le patient est porteur d'un stimulateur, en cas de sensibilité à l'iode ou de trouble thyroïdien.

De nombreux médicaments interagissent avec l'amiodarone, notamment la warfarine et la digoxine (consulter le RCP pour la liste complète). L'amiodarone a une très longue demi-vie (s'étendant sur plusieurs semaines) et plusieurs mois peuvent être nécessaires pour atteindre des concentrations stabilisées; ce qui est également important dans la prise en compte des interactions médicamenteuses.

Flécaïnide

Mode d'action

Antiarythmique de classe Ic (classification de Vaughan-Williams), le flécaïnide diminue l'entrée de sodium (agent bloquant des canaux sodiques), ce qui ralentit la conduction, retarde le rétablissement ou réduit le taux de décharge spontanée des cellules myocardiques.

Indications

Tachycardie nodale AV par réentrée, arythmies associées à des voies accessoires (par exemple syndrome de Wolff-Parkinson-White), fibrillation auriculaire paroxystique. Parfois, il est utilisé dans les tachyarythmies ventriculaires résistantes aux autres traitements.

Préparations et posologie

TSV – 50 mg deux fois par jour jusqu'à un maximum de 300 mg par jour.

- «**Sur demande**». Traitement de la FA – 200 mg ou 300 mg si le poids > 70 kg, au début du paroxysme.

Effets secondaires

Etourdissements, troubles visuels, dyspnée, palpitations, effets proarythmiques, céphalées, fatigue et nausées chez 5–10 % des patients. Rarement, le flécaïnide occasionne un bronchospasme, un bloc cardiaque, une aplasie de la moelle osseuse et une accélération de la fréquence ventriculaire en cas de FA ou de flutter.

Précautions/contre-indications

Ce sont notamment une maladie coronarienne grave, une dysfonction ventriculaire gauche ou d'autres formes de maladie cardiaque structurelle importante ; un bloc AV du second degré ou supérieur et un bloc de branche. Des interactions avec d'autres médicaments sont possibles, entre autres avec les β-bloquants et les inhibiteurs calciques (contrôler le RCP pour la liste complète).

Chlorhydrate de lidocaïne

Mode d'action

Antiarythmique de classe 1b (classification de Vaughan-Williams), il diminue le taux d'entrée de sodium dans la cellule (agent bloquant des canaux sodiques). Il peut ralentir la conduction, retarder la repolarisation ou réduire la vitesse de décharge spontanée des cellules du myocarde. Il raccourcit la durée du potentiel d'action.

Indications

Les indications comprennent les arythmies ventriculaires, surtout après un infarctus du myocarde.

Préparations et posologie

Injection : 2 %, 20 mg/ml; perfusion de 0,1 % (1 mg/ml), 0,2 % (2 mg/ml).

- **Injection intraveineuse :** 100 mg administrés en quelques minutes (50 mg chez les patients plus légers ou dont la circulation est fortement altérée), injection suivie immédiatement par une perfusion (avec surveillance ECG) de 4 mg/min pendant 30 minutes, 2 mg/min pendant 2 heures, puis 1 mg/min ; réduire davantage la concentration si la perfusion continue au-delà de 24 heures.

Effets secondaires

Vertiges, paresthésies, somnolence et confusion, surtout si l'injection est trop rapide, sont les principaux effets secondaires, mais des convulsions, une hypotension, une bradycardie et une hypersensibilité sont également possibles.

Précautions/contre-indications

La lidocaïne est contre-indiquée dans les troubles sino-auriculaires, dans les blocs atrioventriculaires de tout grade, en cas de grave dépression myocardique et de porphyrie aiguë. Elle augmente la dépression du myocarde en cas de traitement avec un β-bloquant et d'autres antiarythmiques ainsi que le risque d'arythmie ventriculaire avec les antipsychotiques qui prolongent l'intervalle QT.

β-bloquants

Voir ci-après.

Digoxine

Mode d'action

Ce médicament bloque la conduction AV et réduit la fréquence cardiaque en augmentant l'activité du nerf vague et en inhibant l'activité sympathique. Il est positivement inotrope (amélioration de la contraction cardiaque) par inhibition de la Na^+/K^+-ATPase et activation secondaire de la pompe membranaire échangeuse de Na^+/Ca^{2+}, augmentant ainsi le taux de calcium intracellulaire.

Indications

La digoxine est utilisée dans l'insuffisance cardiaque avec fibrillation auriculaire ou chez des patients en rythme sinusal qui demeurent symptomatiques malgré un inhibiteur de l'ECA, un β-bloquant et un diurétique. Elle est également utilisée pour le contrôle du rythme chez des patients sédentaires atteints de fibrillation auriculaire ou de flutter.

Préparations et posologie

Comprimés : 62,5, 125 et 250 µg. Injection : 250 µg/ml

Vérifier la fonction rénale et les électrolytes avant le traitement ; réduire la dose chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance rénale.

- **Voie orale :** pour une digitalisation rapide en cas de fibrillation auriculaire ou de flutter, 0,75–1,5 mg en doses fractionnées pendant 24 heures, puis une dose d'entretien de 125–250 µg une fois par jour selon la fréquence cardiaque et la fonction rénale. Pour l'insuffisance cardiaque en rythme sinusal, la dose sera de 62,5–125 µg une fois par jour.
- **Perfusion intraveineuse :** elle est indiquée pour les cas urgents de fibrillation auriculaire ou de flutter nécessitant une dose de charge : 0,75–1 mg (dilué dans du glucose à 5 % ou chlorure de sodium à 0,9 % à une concentration ne dépassant pas 62,5 µg/ml) pendant au moins 2 heures ; le lendemain, dose d'entretien per os.

Effets secondaires

En raison de l'étroitesse de la fenêtre thérapeutique (marge entre efficacité et toxicité), les effets secondaires sont fréquents : nausées, vomissements, diarrhée, troubles de la conduction, vision floue ou jaune et arythmies ventriculaires. Une hypokaliémie et une insuffisance rénale (la dose doit être réduite) augmentent le risque de toxicité. En cas d'intoxication suspecte, il faut doser le potassium plasmatique et corriger, s'il y a lieu, l'hypokaliémie ; le taux plasmatique de digoxine doit aussi être mesuré ; des concentrations > 2 mmol/l suggèrent habituellement une intoxication. Dans les cas graves, il faudra neutraliser le médicament par l'injection d'anticorps antidigoxine.

Contre-indications

Les contre-indications sont les arythmies associées à une voie de conduction accessoire (syndrome de Wolff-Parkinson-White). Celle-ci, en effet, n'est pas affectée par la digoxine, et le patient court le risque d'un bloc cardiaque complet et intermittent ou d'un bloc atrioventriculaire du deuxième degré. Il faut également être particulièrement prudent en cas d'obstruction de la voie de sortie du ventricule gauche. Le diltiazem, le vérapamil, la spirinolactone et l'amiodarone inhibent l'excrétion rénale de la digoxine ; il faut éviter l'association avec l'amiodarone et mesurer les taux plasmatiques de digoxine quand elle est associée à d'autres médicaments (consulter le RCP pour la liste complète des interactions). Les tétracyclines, l'érythromycine et éventuellement d'autres macrolides renforcent l'effet de la digoxine. La rifampicine réduit les concentrations sériques.

Médicaments pour l'insuffisance cardiaque

Diurétiques

Voir tableau 7.4 et en fin de chapitre 8.

β-bloquants

Mode d'action

Les récepteurs β-adrénergiques dans le cœur, les vaisseaux périphériques, les bronches, le pancréas et le foie sont bloqués. Les β-bloquants diminuent la fréquence cardiaque, réduisent la force de contraction cardiaque et abaissent la pression

artérielle. Ces effets réduisent les besoins myocardiques en oxygène et donnent plus de temps à la perfusion coronaire.

Indications

Les principales indications sont l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, des arythmies, une insuffisance cardiaque stable, l'hypertension. Les β-bloquants peuvent également atténuer les symptômes de l'anxiété, prévenir la migraine ainsi que les saignements des varices et traiter l'hyperthyroïdie de manière symptomatique, c'est-à-dire sans modifier la fonction thyroïdienne.

Préparations et posologie

La plupart des β-bloquants montrent la même efficacité, mais quelques différences peuvent conditionner le choix de maladies particulières ou des patients ; par exemple, l'aténolol et le métoprolol sont utilisés dans l'angine de poitrine ; le sotalol dans les cas d'arythmie supraventriculaire et ventriculaire ; le propranolol dans le traitement de l'hyperthyroïdie, la prévention du saignement des varices et la prophylaxie de la migraine (généralement) ; le bisoprolol et le carvédilol servent au traitement de l'insuffisance cardiaque, mais en général sous le couvert d'un spécialiste.

Propranolol

Comprimés : 10 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg, solution orale : 5 mg/ml ; injection de 1 mg/ml.

- **Voie orale**
  - Hypertension portale : d'abord 40 mg deux fois par jour, avec augmentation en fonction de la fréquence cardiaque ; maximum 160 mg deux fois par jour.
  - Angor : d'abord 40 mg deux à trois fois par jour ; dose d'entretien, 120–240 mg par jour.
  - Arythmies, anxiété, hyperthyroïdie, prophylaxie de migraine, tremblement essentiel : 10–40 mg trois fois par jour.
  - Hypertension : au début 80 mg par jour avec augmentation à une semaine d'intervalle selon les besoins ; dose d'entretien, 160–320 mg par jour.
- **Voie intraveineuse :** contre les arythmies ou une crise thyréotoxique : 1 mg en 1 minute ; si nécessaire, répéter à intervalles de 2 minutes, maximum 10 mg.

Aténolol

Comprimés : 25 mg, 50 mg, 100 mg.

- **Voie orale**
  - Angor : 25–100 mg en une ou deux doses quotidiennes.
  - Après IM : 25–100 mg par jour.
  - Hypertension : 25–50 mg par jour.
- **Voie intraveineuse :** contre les arythmies : 2,5 mg, à raison de 1 mg/min, répétés à intervalles de 5 minutes jusqu'à un maximum de 10 mg, ou par perfusion 150 µg/kg en 20 minutes, répétée toutes les 12 heures si nécessaire.

Bisoprolol

Comprimés : 1,25 mg, 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg.

- Hypertension et angor : habituellement 5–10 mg une fois par jour, maximum 20 mg par jour.
- Insuffisance cardiaque : au début 1,25 mg par jour, dose à ajuster à intervalles hebdomadaires pendant 8–10 semaines jusqu'à un maximum de 10 mg par jour.

Métoprolol

Comprimés : 50 mg, 100 mg ; injection : 1 mg/ml.

- **Voie orale**
  - Après IM : 100 mg deux fois par jour.
  - Angor, arythmies, anxiété, thyrotoxicose, prophylaxie de la migraine, tremblements essentiels : 50–100 mg deux à trois fois par jour.
  - Hypertension : 50–100 mg deux fois par jour.
- **Voie intraveineuse :** pour les arythmies : jusqu'à 5 mg à un débit de 1–2 mg/min, dose répétée après 5 minutes jusqu'à un maximum de 10–15 mg.

Sotalol

Comprimés : 40 mg, 80 mg, 160 mg ; injection : 10 mg/ml.

L'utilisation du sotalol est limitée au traitement des arythmies ventriculaires ou à la prévention des arythmies supraventriculaires.

- **Voie orale :** 80 mg par jour en une à deux doses fractionnées, avec augmentation graduelle à intervalles de 2–3 jours jusqu'à la dose habituelle de 160–320 mg par jour.

- **Voie intraveineuse :** en 10 minutes, 20–120 mg avec surveillance ECG, dose répétée à intervalles de 6 heures, si nécessaire.

Effets secondaires

Les effets secondaires sont notamment : bradycardie, exacerbation de la claudication intermittente, léthargie, cauchemars, hallucinations, diminution de la tolérance au glucose, interférence avec les réactions métaboliques et autonomes à l'hypoglycémie chez les patients diabétiques.

Contre-indications

Les contre-indications comprennent l'asthme, une grave maladie artérielle périphérique, un bloc cardiaque de deuxième ou troisième degré, une bradycardie marquée, de l'hypotension, un phéochromocytome (en dehors de l'utilisation spécifique avec des α-bloquants).

Médicaments affectant le système rénine–angiotensine

La rénine produite par le rein en réponse à une réduction de la perfusion glomérulaire catalyse le clivage de l'angiotensinogène (produit par le foie) en angiotensine (AT), qui à son tour est clivée par l'enzyme de conversion (ECA) en angiotensine II, qui agit sur deux récepteurs. Le récepteur AT_1 est impliqué dans les effets vasoconstricteurs de l'AT, alors que le rôle biologique du récepteur AT_2 est moins bien défini.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Mode d'action

Ces médicaments inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et réduisent ainsi la vasoconstriction dépendant de l'angiotensine II.

Indications

Les principales indications sont l'insuffisance cardiaque, l'hypertension, la néphropathie diabétique et la cardiopathie ischémique.

Préparations et posologie

Périndopril

Comprimés : 2 mg, 4 mg, 8 mg.

- Hypertension : débuter avec 4 mg une fois par jour (2 mg s'il est associé à un diurétique, chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance rénale) ; ajuster ensuite la dose en fonction de la réponse jusqu'à un maximum de 8 mg par jour.
- Insuffisance cardiaque : d'abord 2 mg une fois par jour ; après au moins 2 semaines, passer à la dose d'entretien, habituellement 4 mg par jour.
- Cardiopathie ischémique, néphropathie diabétique : 4 mg par jour ; augmenter au bout de 2 semaines à 8 mg par jour.

Lisinopril

Comprimés : 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg.

- Hypertension : au début 10 mg une fois par jour (2,5–5 mg s'il est associé à un diurétique, chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance rénale) ; la dose d'entretien habituelle est de 20 mg par jour, maximum 80 mg par jour.
- Insuffisance cardiaque : d'abord 2,5 mg une fois par jour ; si la tolérance est satisfaisante, augmenter de 10 mg toutes les 2 semaines ; la dose d'entretien quotidienne est de 35 mg.
- Cardiopathie ischémique, néphropathie diabétique : 5–10 mg par jour. Immédiatement après STEMI, commencer à 2,5 mg si la PA systolique est de 100–120 mmHg et augmenter progressivement jusqu'à la dose d'entretien de 5–10 mg. Arrêter le traitement si la pression artérielle systolique < 100 mmHg.

Ramipril

Comprimés : 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg.

- Hypertension : initialement 1,25 mg par jour ; augmenter chaque semaine pour atteindre la dose quotidienne d'entretien, 2,5–5 mg, maximum 10 mg une fois par jour.
- Insuffisance cardiaque : initialement 1,25 mg par jour ; augmenter si nécessaire jusqu'à un maximum de 10 mg par jour.
- Cardiopathie ischémique, néphropathie diabétique : 2,5 mg deux fois par jour ; dose d'entretien, 2,5–5 mg par jour.

Effets secondaires

Après la première dose, les effets secondaires suivants peuvent survenir : hypotension (il faut commencer par de faibles doses) en cas d'insuffisance cardiaque et de traitement aux diurétiques ; toux sèche ; hyperkaliémie ; détérioration soudaine de la fonction rénale chez les patients atteints de sténose artérielle rénale et chez les patients sous AINS (vérifiez l'urée et les électrolytes 1–2 semaines après le début du traitement) ; perte du goût ; éruptions cutanées et réactions d'hypersensibilité.

Précautions/contre-indications

Les contre-indications sont : sténose bilatérale des artères rénales, grossesse, angio-œdème, insuffisance rénale grave, sténose mitrale ou aortique, grave ou symptomatique, et cardiomyopathie hypertrophique obstructive (risque d'hypotension).

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Mode d'action

Ce sont des antagonistes du récepteur de type 1 de l'angiotensine II (récepteurs AT_1).

Indications

Les indications comprennent l'hypertension, l'insuffisance cardiaque ou une néphropathie diabétique chez des patients intolérants aux inhibiteurs de l'ECA en raison de la toux.

Préparations et posologie

Candésartan

Comprimés : 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg, 32 mg.

- Hypertension : initialement 8 mg par jour ; augmenter, si nécessaire, à 32 mg par jour.
- Insuffisance cardiaque : au début, 4 mg une fois par jour ; augmenter à des intervalles d'au moins 2 semaines pour atteindre la dose de 32 mg.

Valsartan

Gélules : 40 mg, 80 mg, 160 mg.

- Hypertension artérielle : 80 mg une fois par jour (40 mg en cas de doute) et augmenter si nécessaire après 4 semaines à 160 mg par jour.
- Cardiopathie ischémique : 20 mg deux fois par jour ; augmenter progressivement à 160 mg deux fois par jour.

Effets secondaires

Les effets secondaires sont : hypotension orthostatique, éruptions cutanées, anomalies de la biochimie hépatique et hyperkaliémie.

Précautions/contre-indications

Des doses plus faibles doivent être prescrites en cas d'insuffisance rénale ou hépatique et chez les patients prenant de fortes doses de diurétiques ainsi que chez les personnes âgées (plus de 75 ans). Il faut agir prudemment en cas de sténose de l'artère rénale, de sténose aortique ou mitrale et d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Nitrates, inhibiteurs calciques et activateurs des canaux potassiques

Les nitrates, les inhibiteurs calciques et les activateurs des canaux potassiques ont un effet vasodilatateur sur la circulation coronaire et sur les veines, avec dès lors une réduction du retour veineux, ce qui atténue le travail du ventricule gauche.

Nitrates

Mode d'action

Une augmentation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) dans les cellules musculaires lisses entraîne une diminution du taux de calcium intracellulaire et la relaxation des muscles lisses avec dilatation des veines et des artères, y compris des artères coronaires. Les nitrates réduisent le retour veineux, ce qui allège le travail du ventricule gauche.

Indications

Ces médicaments servent à la prophylaxie et au traitement de l'angor, comme adjuvant dans l'insuffisance cardiaque congestive et, par voie intraveineuse, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë et du syndrome coronarien aigu.

Préparations et posologie

Trinitrine – courte durée d'action

Les comprimés sublinguaux : 300 µg, 500 µg, 600 µg (expire 8 semaines après ouverture du flacon); pulvériseur 400 µg/dose.

- Angor : un ou deux comprimés ou pulvérisations sous la langue (l'utilisation sublinguale évite le métabolisme hépatique lors du premier passage); répéter si nécessaire. La trinitrine est plus efficace si elle est prise avant l'effort connu pour déclencher l'angor. Si des effets secondaires se produisent (céphalées, hypotension), les comprimés peuvent être recrachés, ce qui est évidemment impossible après une pulvérisation.

Trinitrine – transdermique

Timbres transdermiques libérant environ : 5 mg, 10 mg, 15 mg/24 h.

- Angor : appliquer le timbre sur la poitrine ou l'extérieur du bras; il faut le remplacer toutes les 24 heures et changer de site cutané. Si une tolérance (avec effet thérapeutique réduit) est suspectée, le timbre doit être enlevé pendant 4–8 heures consécutives – généralement la nuit car c'est la période la moins symptomatique.

Trinitrine – comprimés à longue durée d'action

Comprimés buccaux : 2 mg, 3 mg, 5 mg.

- Angor : 1–5 mg trois fois par jour.
- Insuffisance cardiaque : 5 mg (augmenter à 10 mg dans les cas graves) trois fois par jour.

Injection de trinitrine

5 mg/ml, diluée à 100 µg/ml, soit 5 mg dans 50 ml, dans du glucose 5 % ou du chlorure de sodium à 0,9 % administrés par une pompe.

- 0,6–0,9 mg/h IV, puis augmenter la dose avec prudence jusqu'à obtention de la réponse, en gardant la pression artérielle systolique > 100 mmHg. Gamme habituelle, 2–10 mg/h.

Mononitrate d'isosorbide

Comprimés : 10 mg, 20 mg, 40 mg.

- 10–40 mg deux fois par jour, à 8 heures d'intervalle, plutôt que 12 pour empêcher la tolérance au nitrate.

Mononitrate d'isosorbide (à libération prolongée)

Comprimés : 25 mg, 50 mg, 60 mg.

- 25–60 mg une fois par jour. Il est à réserver aux patients chez qui un dosage biquotidien (ci-dessus) s'avère inacceptable. Monter la dose graduellement afin d'éviter des maux de tête. Atteindre 120 mg par jour peut être nécessaire.

Effets secondaires

Les effets secondaires sont principalement dus aux propriétés vasodilatatrices et l'on peut les minimiser en commençant le traitement avec une dose faible. Un dosage excessif suscite des rougeurs faciales, des maux de tête, de l'hypotension orthostatique et la méthémoglobinémie (voir le Glossaire).

Précautions/contre-indications

Les nitrates sont contre-indiqués en cas d'hypotension et d'hypovolémie, de cardiomyopathie hypertrophique obstructive, de sténose aortique, de sténose mitrale, de tamponnade cardiaque et de péricardite constrictive. Les nitrates potentialisent l'effet des autres vasodilatateurs et des médicaments hypotenseurs. Le sildénafil est contre-indiqué chez les patients prenant des nitrates.

Inhibiteurs calciques

Ce groupe de médicaments comprend différentes préparations à libération prolongée d'agents bloquant les canaux calciques; comme ils diffèrent par leur biodisponibilité, ils faut spécifier la marque sur l'ordonnance.

Mode d'action

Ces médicaments bloquent les canaux calciques et modifient l'entrée du calcium dans le myocarde et dans les cellules musculaires lisses vasculaires. Les agents du groupe de la dihydropyridine (par exemple amlodipine, nifédipine, nimodipine) sont des vasodilatateurs puissants avec peu d'effet sur la contractilité cardiaque ou la conduction. En revanche, le vérapamil et, à un degré moindre, le diltiazem sont de faibles vasodilatateurs, mais ils déprimment la conduction et la contractilité cardiaques.

Indications

Les inhibiteurs calciques sont indiqués pour traiter l'hypertension et pour prévenir l'angor. Le vérapamil est utilisé dans le traitement de certaines arythmies. La nimodipine convient pour la prévention des déficits neurologiques ischémiques à la suite d'une hémorragie méningée anévrismale.

Préparations et posologie

Amlodipine

Comprimés à 5 mg, 10 mg.

- 5–10 mg une fois par jour.

Vérapamil

Comprimés : 40 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg, solution orale : 40 mg/5 ml; comprimés à libération prolongée (CLP) : 120 mg, 240 mg; injection : 2,5 mg/ml.

- Angor : 80–120 mg trois fois par jour. CLP, 240 mg une fois ou deux fois par jour.
- Hypertension : 240–480 mg par jour en deux à trois doses fractionnées. CLP, 120–240 mg une ou deux fois par jour.
- Arythmies supraventriculaires : voie orale 40–120 mg trois fois par jour; IV 5–10 mg en 10 minutes, plus 5 mg après 5–10 minutes si nécessaire.

Nifédipine à libération prolongée

Adalate® CLP : 20 mg, 30 mg, 60 mg.

- Angor : d'abord 30 mg une fois par jour; augmenter si nécessaire à 90 mg une fois par jour.
- Hypertension : initialement 20 mg une fois par jour; augmenter si nécessaire.

Diltiazem

Comprimés : 60 mg.

- Angor : 60 mg trois fois par jour.

Diltiazem à libération lente

Capsules pour une utilisation deux fois par jour : 90 mg, 120 mg, 180 mg; capsules pour une utilisation une fois par jour : 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg.

- Hypertension artérielle : 120 mg deux fois par jour.
- Angor : 90 mg deux fois par jour; augmenter à 180 mg deux fois par jour si nécessaire.
- Angor avec hypertension artérielle : 240 mg une fois par jour; augmenter à 300 mg une fois par jour.

Effets secondaires

Les effets secondaires sont principalement dus aux propriétés vasodilatatrices : bouffées de chaleur, vertiges, tachycardie, hypotension, gonflement des chevilles et céphalées. On minimise les effets secondaires en commençant par une dose faible et en augmentant lentement. Le vérapamil favorise la constipation. Le vérapamil et le diltiazem peuvent aggraver l'insuffisance cardiaque.

Précautions/contre-indications

La contre-indication majeure est la sténose aortique. Le vérapamil et le diltiazem diminuent la contractilité cardiaque et ralentissent la conduction cardiaque, de sorte qu'ils sont relativement contre-indiqués chez les patients prenant des β-bloquants, en cas d'insuffisance ventriculaire gauche, de maladie du nœud sinusal et d'insuffisance cardiaque. Le vérapamil est contre-indiqué pour le traitement des arythmies compliquant le syndrome de Wolff-Parkinson-White. Les antagonistes du calcium à brève durée d'action augmentent la mortalité et sont contre-indiqués immédiatement après un infarctus du myocarde.

Activateurs des canaux potassiques

Mode d'action

Ces agents agissent à la fois comme les nitrates et les agents bloquant les canaux calciques. En effet, les activateurs des canaux potassiques provoquent une augmentation du flux de potassium dans la cellule et conduisent indirectement au blocage des canaux calciques et à une dilatation artérielle.

Indications

On a recours à ces médicaments dans les cas d'angor réfractaire chez des patients qui ne sont pas contrôlés par la thérapie standard : aspirine, β-bloquant, dérivé nitré, inhibiteur calcique et statine.

Préparations et posologie

Nicorandil

Comprimés : 10 mg, 20 mg.

- 5–30 mg deux fois par jour.

Effets secondaires

Ce sont : maux de tête (souvent temporaires), bouffées de chaleur, nausées, vomissements, étourdissements, hypotension, tachycardie.

Précautions/contre-indications

Le nicorandil est contre-indiqué dans l'insuffisance ventriculaire gauche et le choc cardiogénique. Les patients qui prennent ce médicament ne peuvent pas utiliser le sildénafil.

This page intentionally left blank

Maladies respiratoires

CHAPITRE 11

Structure de base du système respiratoire

La fonction principale des poumons est d'échanger l'oxygène de l'air inspiré et le dioxyde de carbone à éliminer du sang de la circulation pulmonaire. Chaque poumon est enfermé dans une double membrane; la plèvre viscérale recouvre la surface du poumon et rejoint, au niveau du hile, la plèvre pariétale, qui tapisse l'intérieur de la cavité thoracique. L'espace pleural contient normalement une petite quantité de liquide lubrifiant. Le poumon droit est divisé en trois lobes, tandis que le poumon gauche en a deux. La trachée se divise en bronches droite et gauche à la carène, qui est située sous la jonction du manubrium du sternum et du deuxième cartilage costal droit. Dans les poumons, les bronches principales se ramifient pour former les bronches secondaires et tertiaires, ensuite les bronchioles et, finalement, les bronchioles terminales qui se terminent aux alvéoles.

Les voies respiratoires sont bordées par un épithélium fait de cellules cylindriques ciliées et de cellules caliciformes productrices de mucus, celles-ci étant plus rares dans les petites voies aériennes. Le mucus retient les macrophages, les particules inhalées et les bactéries; déplacé par les cils vers les voies respiratoires supérieures, il sert à l'épuration pulmonaire (tapis roulant mucociliaire). Les gaz sont échangés dans les alvéoles où le sang circulant dans les capillaires et l'air inspiré ne sont séparés que par une mince paroi composée essentiellement de pneumocytes de type 1 et des cellules endothéliales des capillaires, les membranes basales des capillaires et des alvéoles étant fusionnées.

Fonction du système respiratoire

Le poumon a un double approvisionnement sanguin : pulmonaire (sang veineux) et systémique (sang artériel). Le ventricule cardiaque droit pompe le sang dans les poumons par l'artère pulmonaire. L'oxygène de l'air inhalé passe par les alvéoles dans le sang, qui est renvoyé dans la partie gauche du cœur par les veines pulmonaires. Le système bronchique (systémique) transporte le sang artériel de l'aorte descendante afin d'oxygéner les tissus pulmonaires, principalement les grandes bronches. À l'inverse, le dioxyde de carbone passe des capillaires qui entourent les alvéoles dans les espaces alvéolaires, et est expiré.

L'air est inspiré par augmentation de volume de la cage thoracique, ce qui crée dans les alvéoles une pression inférieure à celle de l'atmosphère. L'inspiration est assurée par le diaphragme, qui s'abaisse sous la commande du nerf phrénique (C3–C5), et les muscles intercostaux qui mobilisent les côtes vers le haut et l'extérieur. A l'effort ou en cas de détresse respiratoire, des muscles respiratoires accessoires, les sternocléidomastoïdiens et les scalènes, sont recrutés. L'expiration est un processus passif, fondé sur le recul élastique des parois pulmonaire et thoracique. Durant un exercice, la ventilation est amplifiée et l'expiration devient active, avec contraction des muscles de la paroi abdominale et des muscles intercostaux internes.

L'essentiel pour la médecine générale
© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Symptômes de maladie respiratoire

Les symptômes communs des maladies respiratoires sont la toux, les expectorations, des douleurs thoraciques, l'essoufflement, une respiration sifflante et l'hémoptysie.

Toux

C'est la manifestation la plus courante des maladies du tractus respiratoire inférieur. Elle est déclenchée par la stimulation mécanique (par exemple le toucher et des déplacements) ou chimique (par exemple des vapeurs nocives) de récepteurs de la toux spécialisés sur l'épithélium des voies respiratoires supérieures et inférieures. Les impulsions sont transportées par des nerfs afférents dans un « centre de la toux », qui se trouve dans le bulbe rachidien. De là, partent alors des signaux efférents qui atteignent la musculature expiratoire par le nerf phrénique et les branches efférentes du nerf vague et déclenchent la toux.

Une toux qui ne dure que quelques semaines est le plus souvent due à une infection aiguë des voies respiratoires. L'asthme, la maladie du reflux gastro-œsophagien et l'écoulement nasal postérieur sont les causes les plus communes de toux persistante (tableau 11.1). Un écoulement nasal postérieur est dû à une rhinite, une rhinopharyngite aiguë ou une sinusite et les symptômes autres que la toux sont un écoulement nasal, une sensation de liquide glissant dans la gorge, et des raclements de gorge fréquents.

Tableau 11.1. Causes de toux persistante

* Rhinopharyngite
* Asthme
* Maladie du reflux gastro-œsophagien
Toux postvirale
Maladie pulmonaire : MPOC, bronchectasies, tumeur, corps étranger
Maladie du parenchyme : pneumopathie interstitielle, abcès
Médicaments : inhibiteurs de l'ECA

* Ce sont les causes les plus fréquentes ; elles sont responsables de 99 % des cas chez les non-fumeurs et chez les patients ne prenant pas d'inhibiteurs de l'ECA et dont la radiographie thoracique est normale.
ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique.

La toux peut être le seul symptôme de l'asthme quand elle s'aggrave durant la nuit, au réveil ou à l'effort. Une toux chronique, parfois accompagnée d'expectorations, est fréquente chez les fumeurs. Toutefois, une aggravation de la toux peut être le symptôme révélateur d'un carcinome bronchique et requiert des investigations poussées.

Essoufflement

La dyspnée est la sensation subjective de l'essoufflement. L'orthopnée est l'essoufflement qui survient en position couchée en raison de la pression du contenu abdominal sur le diaphragme repoussé dans le thorax et de la redistribution du sang des membres inférieurs vers les poumons. La dyspnée nocturne paroxystique est une manifestation de l'insuffisance cardiaque gauche ; le patient se réveille à bout de souffle et trouve un certain soulagement en position assise. Le mécanisme est similaire à l'orthopnée, mais parce que la conscience sensorielle est déprimée pendant le sommeil, un œdème interstitiel pulmonaire peut s'accumuler.

La cause de l'essoufflement (tableau 11.2) est souvent identifiée par les antécédents et l'examen cli-

Tableau 11.2. Causes d'essoufflement

Aigu (apparition en quelques minutes/heures)	Chronique (apparition en plusieurs jours/mois)
Asthme aigu	Asthme
Exacerbation de la MPOC	MPOC
Pneumothorax	Maladie pulmonaire parenchymateuse diffuse
Embolie pulmonaire	Épanchement pleural
Pneumonie	Cancer des bronches/trachée
Pneumonite d'hypersensibilité	Insuffisance cardiaque
Obstruction des voies respiratoires supérieures : – Corps étranger inhalé – Anaphylaxie	Anémie profonde
Insuffisance cardiaque gauche	
Tamponnade cardiaque	
Panique avec hyperventilation	

MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique.

nique, en particulier lorsque l'essoufflement est soudain et aigu. Lors d'un essoufflement aigu, les premiers examens appropriés sont : une radiographie du thorax, l'oxymétrie de pouls et, parfois, les gaz du sang artériel. Selon les circonstances cliniques, un ECG, un hémogramme, les dosages dans le sérum des électrolytes, de la glycémie, de la troponine (soupçon d'une cause cardiaque) et des D-dimères (soupçon d'embolie pulmonaire) peuvent être indiqués. L'embolie pulmonaire (EP) peut être de diagnostic difficile, la radiographie pulmonaire, les gaz du sang et de l'ECG pouvant être normaux (voir chap. 10). En cas d'essoufflement chronique, des tests simples de fonction pulmonaire, l'oxymétrie de pouls, un hémogramme et une radiographie pulmonaire, sont les premières investigations pour la plupart des patients. L'échocardiographie est indiquée si une cause cardiaque est suspectée.

Une dyspnée psychogène est généralement décrite comme l'incapacité de prendre une profonde inspiration ; elle perturbe rarement le sommeil et peut s'améliorer avec l'exercice.

Respiration sifflante

La respiration sifflante est la conséquence d'une limitation du flux aérien en raison d'une obstruction chronique des voies respiratoires, soit localisée (par exemple par un cancer ou un corps étranger), soit généralisée (par exemple en cas d'asthme ou de maladie pulmonaire obstructive). L'asthme est une cause fréquente de respiration sifflante ; ce diagnostic est probable lorsque le patient souffre de respiration sifflante épisodique, de toux et de dyspnée, qui sont soulagées par des bronchodilatateurs inhalés. Une respiration sifflante doit être distinguée du stridor qui est un sifflement inspiratoire sévère causé par l'obstruction de la trachée ou une des bronches principales, par exemple par une tumeur.

Hémoptysie

Une expectoration de sang exige toujours des investigations. Les causes courantes sont des bronchectasies, un carcinome bronchique, une EP, une bronchite et des infections pulmonaires, notamment la pneumonie (expectorations de couleur rouille), des abcès et la tuberculose (TB). L'œdème pulmonaire entraîne la production d'expectorations mousseuses roses. Des causes plus rares sont des tumeurs bénignes, des troubles de coagulation, une granulomatose de Wegener et le syndrome de Goodpasture (voir plus loin). Une radiographie du thorax doit être effectuée chez tous les patients, et des examens ultérieurs (par exemple bronchoscopie, TDM thoracique, scintigraphie ventilation–perfusion) seront sélectionnés en fonction des antécédents et de l'examen.

Une hémoptysie massive (> 200 ml en 24 heures) est le plus souvent due à une TB pulmonaire, des bronchectasies, un abcès pulmonaire ou à un cancer (primitif ou secondaire). En raison de l'asphyxie, elle peut être mortelle et requiert une hospitalisation immédiate. La prise en charge initiale comprend l'administration d'oxygène, le placement d'un cathéter intraveineux de gros calibre, des prises de sang (pour hémogramme, tests de coagulation, dosages de l'urée et des électrolytes), le dosage des gaz du sang artériel et une radiographie thoracique. Il faut recourir tôt à un pneumologue et à un chirurgien thoracique.

Douleur thoracique

Lorsqu'elle est liée à une maladie respiratoire, la douleur thoracique (voir tableau 10.2) est souvent localisée et fortement aggravée par la respiration profonde ou la toux (douleur pleurale). Elle est le plus souvent causée par une infection ou une irritation pleurale à la suite d'une EP.

Examens en cas de maladie respiratoire

Expectorations

Les expectorations sont souvent envoyées pour examens microbiologiques (coloration de Gram et culture en cas de pneumonie, et coloration à l'auramine en cas de suspicion de TB) et cytologiques pour la recherche de cellules malignes, mais le résultat peut être faussement négatif. Si l'expectoration est difficile à obtenir, la nébulisation d'une solution saline à 5 % suscitera une toux productive. Des expectorations jaunâtres ou verdâtres sont suggestives d'inflammation due à une infection ou à une allergie. L'hémoptysie a été abordée ci-dessus.

Tests de fonction respiratoire

Dans le cadre d'une consultation, il est possible d'effectuer des tests fonctionnels respiratoires simples pour l'évaluation de l'obstruction bronchique et des volumes pulmonaires. Les valeurs normales varient selon l'âge, le sexe, la taille et entre individus.

Débit expiratoire de pointe (DEP)

Le débit expiratoire maximal pendant une expiration forcée après une inspiration profonde peut être mesuré par un débitmètre de pointe, ce qui est utile pour le suivi des effets du traitement sur l'asthme ; de nombreux patients surveillent leur DEP à domicile.

Spirométrie

La spirométrie mesure le volume expiratoire maximal (VEM) et la capacité vitale forcée (CVF). Le patient exhale aussi rapidement et aussi longtemps que possible après une inspiration profonde. Le volume expiré durant la première seconde est le VEMS, le volume total expiré étant la CVF. Le rapport VEMS/CVF est une mesure de limitation du débit ; il est normalement d'environ 75 % :

- limitation du débit : VEMS/CVF < 75 % ;
- maladie pulmonaire restrictive : VEMS/CVF > 75 %.

Des techniques plus sophistiquées permettent de mesurer la capacité pulmonaire totale (CPT) et le volume résiduel (VR). Ceux-ci sont augmentés dans les maladies pulmonaires obstructives comme l'asthme ou la maladie pulmonaire chronique obstructive en raison de la rétention d'air, et réduits dans la fibrose pulmonaire. Le facteur de transfert (T_{CO}) mesure le transfert à l'hémoglobine d'une faible quantité de monoxyde de carbone ajouté à l'air inspiré. Le coefficient de transfert (K_{CO}) est la valeur corrigée pour les différences de volume pulmonaire. Le transfert gazeux est réduit dès le début d'un emphysème ou d'une fibrose pulmonaire.

Dosage des gaz dans le sang artériel

Ce dosage mesure les pressions partielles d'oxygène et de dioxyde de carbone dans le sang artériel (voir tableau 12.6), dont les résultats sont utilisés pour l'évaluation du patient dyspnéique ainsi que le suivi du traitement de l'insuffisance respiratoire et de l'asthme aigu. La saturation artérielle en oxygène (S_aO_2) peut être mesurée en continu de manière non invasive à l'aide d'un oxymètre auriculaire ou digital. Les normes vont de 94 à 98 %. Cependant, les taux de dioxyde de carbone ne sont pas mesurés et une hypoventilation avec rétention de dioxyde de carbone peut passer inaperçue.

Distance de marche

Une marche durant 6 minutes peut également servir à l'évaluation de la fonction pulmonaire.

Imagerie

Radiographie thoracique

Les clichés de routine sont postéroantérieurs (PA), c'est-à-dire que le film est placé devant le patient avec la source de rayons X derrière. Les prises AP sont réservées aux patients incapables de se lever ; le contour cardiaque semble plus gros et les omoplates ne peuvent être déplacées hors de la vue. La figure 11.1 montre une radiographie thoracique normale et propose une étude systématique du cliché. Le nodule pulmonaire solitaire détecté à la radiographie est un problème clinique fréquent (tableau 11.3). Dans ce cas, il faut prendre en compte les facteurs de risque de cancer : âge, tabagisme, exposition professionnelle aux substances cancérogènes, augmentation de la taille de la lésion (80 % > 3 cm), bord irrégulier, calcifications excentriques de la lésion et taille accrue par rapport à une ancienne radiographie. Une TDM est généralement nécessaire pour une évaluation approfondie.

Tomodensitométrie (TDM)

Pour l'examen du parenchyme pulmonaire, il faut d'abord recourir à la radiographie thoracique. Toutefois, la TDM peut détecter une maladie pulmonaire chez des patients symptomatiques avec une radiographie thoracique normale. La TDM peut guider le choix du type et du site de biopsie pulmonaire ou pleurale, et servir à la stadification d'un carcinome bronchique. La TDM multicoupes (haute résolution) permet une étude du parenchyme pulmonaire avec des coupes de 1 à 2 mm d'épaisseur, à intervalles de 10 à 20 mm. C'est particulièrement utile pour la détection et l'évaluation des maladies parenchymateuses

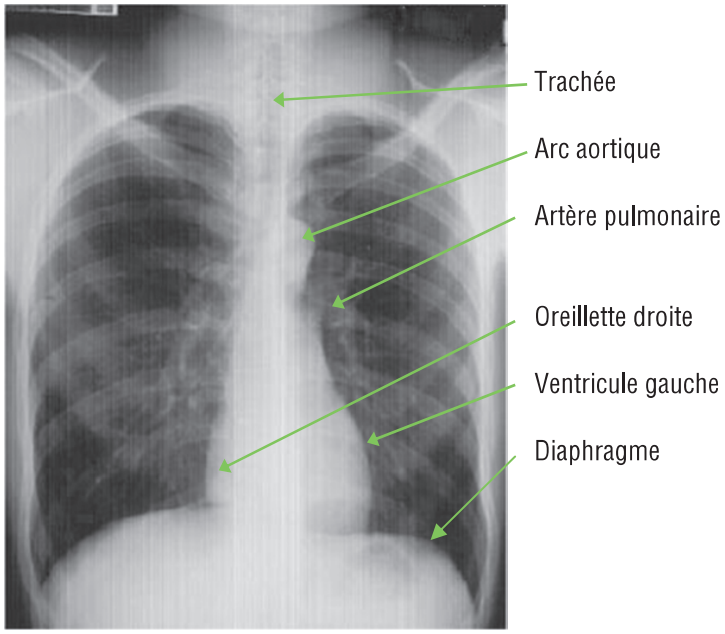


Figure 11.1. Radiographie thoracique normale et liste des points à examiner.

Liste de vérification
Nom du patient et date du cliché
Vue PA ou AP ?
Centrage – Distance égale entre chaque tête claviculaire et entre les processus vertébraux ?
Trachée – déviée de la ligne médiane ?
Tissus mous : cou, épaules, thorax
Os : côtes, clavicules et colonne vertébrale
Diaphragme – la coupole droite est généralement 2 à 3 cm plus haute que la gauche
Rapport cardiothoracique – le diamètre transversal maximal du cœur est normalement inférieur à 50 % du diamètre thoracique transversal maximal mesuré à l'intérieur des côtes sur un cliché PA
Médiastin – élargi ? (> 6 cm sur un cliché pris debout ou > 25 % de la largeur thoracique au bouton aortique)
Région hilaire – lymphadénopathie ? Dilatation des artères et des veines pulmonaires ?
Poumons – opacité, renforcement, liquide, nodules ?

Tableau 11.3. Causes de nodule pulmonaire solitaire

Bénin	Malin
Granulome infectieux, par exemple tuberculose	Carcinome bronchique
Autres infections, par exemple pneumonie localisée, abcès, kyste hydatique Tumeurs bénignes Malformation artérioveineuse	Métastase unique Lymphome Carcinoïde pulmonaire
Kyste bronchogénique	
Infarctus pulmonaire	
Inflammatoire, nodule rhumatoïde, granulome de Wegener	

diffuses et pour le diagnostic des bronchectasies. L'angiographie par TDM (appareil à acquisition spiralée avec contraste intraveineux) est utilisée pour le diagnostic d'EP.

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est utilisée pour la stadification du cancer du poumon, l'évaluation de l'invasion tumorale dans le médiastin, l'apex pulmonaire et la paroi thoracique. Elle fournit également des images précises du cœur et de l'aorte. Pour l'évaluation du parenchyme pulmonaire, l'IRM est moins utile que la TDM.

Tomographie par émission de positons (TEP)

La TEP est utilisée pour l'analyse des nodules pulmonaires, pour la distinction entre tumeurs bénignes et malignes et pour la stadification du cancer du poumon.

Imagerie scintigraphique

La scintigraphie ventilation–perfusion (*V/Q*) sert au diagnostic d'EP. Le gaz xénon-133 est inhalé (scintigraphie de ventilation) et des microagrégats d'albumine marquée au technétium-99 m sont injectés par voie intraveineuse (scintigraphie de perfusion). Les EP apparaissent comme des « zones froides » sur la scintigraphie de perfusion par rapport à celle de ventilation. Cependant, de nombreuses maladies pulmonaires affectent le débit sanguin pulmonaire ainsi que la ventilation. Aussi, la scintigraphie *V/Q* a une valeur diagnostique uniquement quand son résultat est normal (excluant ainsi une EP), ou lorsque les résultats sont très probants (permettent ainsi d'avancer le diagnostic d'EP).

Aspiration et biopsie pleurales

L'aspiration pleurale est utilisée à des fins à la fois diagnostiques et thérapeutiques, pour drainer un épanchement important, soulager des symptômes, injecter des agents thérapeutiques tels qu'un agent sclérosant. Pour identifier la cause d'un épanchement pleural (voir plus loin), un échantillon de liquide est aspiré au moyen d'une aiguille fine et d'une seringue de 50 ml. Les complications d'une aspiration pleurale peuvent être un pneumothorax, une lésion du faisceau vasculonerveux passant dans le sillon sous-costal, une infection et, en cas d'épanchement cancéreux, l'ensemencement de cellules malignes le long du trajet de l'aiguille. L'élimination d'un grand volume de liquide (> 1 l) dans un but thérapeutique peut déclencher un œdème pulmonaire.

Bronchoscopie

Un bronchoscope souple, passé par le nez et les voies respiratoires, permet une inspection jusqu'aux bronches sous-segmentaires. L'examen s'effectue sous sédation au midazolam par voie intraveineuse, sous anesthésie topique à la lidocaïne et sous prémédication avec un agent antimuscarinique tel que l'atropine, qui réduit les sécrétions bronchiques. Des biopsies et des brossages sont pratiqués à hauteur d'anomalies macroscopiques, et des lavages effectués à des fins microbiologiques (coloration appropriée et culture) et cytologiques à la recherche de cellules malignes. Une maladie diffuse du parenchyme pulmonaire est étudiée par la biopsie transbronchique. Les complications de la bronchoscopie ± biopsie comprennent la dépression respiratoire, un pneumothorax, une obstruction des voies respiratoires, les arythmies cardiaques et des hémorragies.

Médiastinoscopie

Une médiastinoscopie est pratiquée pour l'identification de masses médiastinales et pour la stadification de l'extension ganglionnaire d'un carcinome bronchique. Une incision est faite juste au-dessus du sternum et un médiastinoscope inséré par dissection mousse.

Biopsie pulmonaire par thoracoscopie vidéo-assistée (TSVA)

Pour le prélèvement d'une biopsie pulmonaire, cette technique est moins invasive que la thoracotomie ouverte. Elle est utilisée dans les investigations en cas de maladies pulmonaires diffuses et localisées.

Tabagisme

Le tabagisme a diminué ces dernières années dans le monde occidental, mais est en augmentation dans de nombreux pays en développement. La fumée du tabac contient plus de 40 substances cancérigènes différentes et est associée à un risque accru de cancer du tractus gastro-intestinal (cavité buccale, œsophage, estomac et pancréas), des voies respiratoires (larynx et bronches) et du système génito-urinaire (vessie, rein, col utérin). Le tabagisme est un facteur de risque pour les cardiopathies ischémiques et les maladies vasculaires périphériques, et est la cause majeure de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) (voir plus loin). La fumée de tabac de l'environnement (tabagisme passif) augmente également le risque de cancer du poumon et la MPOC. Persuader un individu d'arrêter de fumer est une partie essentielle de la thérapie de nombreuses maladies respiratoires et a un rôle préventif chez la personne encore en bonne santé. Des démarches auprès de populations ciblées comme des campagnes de prévention et l'interdiction de fumer dans les

lieux publics ont réduit la prévalence du tabagisme. Les stratégies individuelles d'abstention sont plus efficaces dans le cadre d'une clinique de tabacologie; elles sont non pharmacologiques (thérapie comportementale, programmes d'entraide, conseil psychologique de groupe) et pharmacologiques :

- thérapie par des substituts contenant de la nicotine : gommes, pastilles, timbres transdermiques, comprimés, spray nasal;
- comprimés de bupropion – le mode d'action de cet agent pour le sevrage tabagique n'est pas clair;
- comprimés de varénicline – agoniste partiel des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine.

Les thérapies pharmacologiques requièrent toutes de la part des fumeurs qu'ils se fixent une date cible pour l'arrêt définitif.

Maladies des voies respiratoires supérieures

Rhume (coryza aigu)

Le rhume est généralement causé par une infection par l'un des rhinovirus. Il se répand par les gouttelettes et les contacts personnels étroits. Après une période d'incubation de 12 heures à 5 jours, surviennent un malaise général, une fièvre légère, des maux de gorge et un écoulement nasal aqueux, qui devient mucopurulent après quelques jours. Le traitement est symptomatique. Le diagnostic différentiel est essentiellement de la rhinite (voir ci-dessous).

Sinusite (voir chap. 16)

Rhinite

La rhinite se manifeste cliniquement par des salves d'éternuements; le nez coule ou est bouché pendant plus de 1 heure presque tous les jours :

- pour une période limitée dans l'année (rhinite saisonnière ou intermittente);
- durant toute l'année (rhinite allergique pérenne ou persistante).

La *rhinite saisonnière* est souvent appelée « rhume des foins » et survient au printemps et en été. Elle est causée par une allergie aux pollens de graminées et d'arbres et aux spores de diverses moisissures (par exemple *Aspergillus fumigatus*) qui poussent sur des plantes cultivées. En plus des symptômes nasaux, il peut y avoir des démangeaisons des yeux et du palais mou.

La *rhinite allergique pérenne* peut être allergique (les allergènes sont similaires à ceux impliqués dans l'asthme) ou non allergique (déclenchée par l'air froid, la fumée et certains parfums). Les patients ont rarement des symptômes affectant les yeux ou le palais mou. Chez certains, des polypes nasaux se développent; ils peuvent provoquer une obstruction nasale, la perte de l'odorat et du goût et une respiration buccale.

Diagnostic

Le diagnostic de rhinite est clinique. Des tests cutanés ou des dosages des anticorps IgE sériques spécifiques de divers allergènes (test RAST) associés à une anamnèse approfondie permettront d'identifier les antigènes en cause.

Soins

Si possible, le patient devrait éviter les sources d'allergènes; sinon, il doit recourir à des antihistaminiques, par exemple des comprimés de cétirizine ou de loratidine, à des décongestionnants et à des corticoïdes topiques, par exemple une pulvérisation de béclométasone deux fois par jour. Lorsque les autres traitements échouent, une cure de 2 semaines de prednisolone orale à faible dose de (5 à 10 mg par jour) peut être prescrite.

Pharyngite aiguë

Les virus, surtout des adénovirus, sont la cause la plus commune de pharyngite aiguë. Les symptômes sont un mal de gorge avec fièvre; ils disparaissent spontanément et ne nécessitent qu'un traitement symptomatique. Des bactéries peuvent parfois être en cause, souvent de manière secondaire; elles produisent des symptômes de plus longue durée et plus pénibles. En général, il s'agit de *Streptococcus haemolyticus*, d'*Haemophilus influenzae* ou de *Staphylococcus aureus*. Le traitement est la pénicilline V, 500 mg quatre fois par jour pendant 10 jours, à remplacer par l'érythromycine en cas d'allergie.

Laryngotrachéobronchite aiguë (croup)

Cette affection est généralement la conséquence d'une infection par l'un des virus para-influenza ou le virus de la rougeole. Les symptômes sont plus graves chez les enfants de moins de 3 ans. L'œdème inflammatoire du larynx rend la voix rauque, provoque une toux qui ressemble à un aboiement (croup) et un stridor (voir plus haut). La trachéite produit une sensation de brûlure rétrosternale. Le traitement consiste en oxygénothérapie, en corticoïdes par voie orale ou intramusculaire et en adrénaline nébulisée. L'intubation endotrachéale est parfois nécessaire et, plus rarement, une trachéotomie.

Grippe

Le virus de la grippe existe sous deux formes principales, A et B. Le virion est recouvert d'hémagglutinine (H) et d'une enzyme, la neuraminidase (N), qui sont nécessaires pour que le virus puisse s'attacher à l'épithélium respiratoire. L'immunité de l'homme se développe contre les antigènes H et N. Le virus A peut passer par des « substitutions » antigéniques et des changements majeurs dans les antigènes H et N, ce qui peut être à l'origine de pandémie causant des millions de morts à l'échelle mondiale. La souche H5N1 est passée des oiseaux aux humains (grippe aviaire) et la souche H1N1 est endémique chez les porcs et les oiseaux. La dernière pandémie, déclarée en juin 2009, est précisément une souche H1N1 d'origine porcine. Le virus peut aussi être sujet à des « dérives » antigéniques mineures associées à des épidémies moins graves.

Caractéristiques cliniques

Après une période d'incubation de 1 à 3 jours, les symptômes suivants se manifestent soudainement : fièvre, douleurs généralisées dans les membres, céphalées, maux de gorge et toux sèche ; tous peuvent durer plusieurs semaines. La grippe et le rhume peuvent avoir des symptômes similaires. En général, les symptômes de grippe sont plus prononcés que ceux d'un rhume ; la fièvre, les douleurs généralisées et la toux sèche sont plus fréquentes en cas de grippe, alors qu'un rhume se caractérise surtout par les écoulements et l'obstruction du nez.

Diagnostic

Le diagnostic en laboratoire n'est généralement pas nécessaire ; en 2 semaines, le titre d'anticorps est multiplié par quatre. Le virus peut également être identifié dans un frottis de gorge ou dans les sécrétions nasales.

Soins

Le traitement est symptomatique : paracétamol, repos au lit, apport hydrique adéquat. Chez les personnes souffrant de bronchite chronique, de maladie cardiaque ou rénale, les antibiotiques préviennent les infections secondaires. Au cours de la récente pandémie (H1N1), les inhibiteurs de la neuraminidase, par exemple le zanamivir et l'oseltamivir, ont été prescrits aux patients présentant des symptômes suspects, sans nécessité de diagnostic confirmé.

Complications

La pneumonie est la complication la plus fréquente. Elle est soit virale, soit la conséquence d'une infection secondaire par des bactéries ; celle due à *Staphylococcus aureus* est la plus grave, le taux de mortalité allant jusqu'à 20 %.

Prophylaxie

Le vaccin antigrippal est préparé chaque année à partir des souches les plus récentes. Il est efficace chez 70 % des personnes et son effet protecteur dure environ un an. Il est recommandé chez les personnes de plus de 65 ans ou les personnes plus jeunes exposées à l'infection ou affaiblies par une maladie grave (voir le RCP pour une liste détaillée).

Inhalation de corps étrangers

Plus souvent que les adultes, les enfants inhalent des corps étrangers, souvent des cacahuètes. Chez les adultes, l'inhalation est généralement associée à une dépression du niveau de conscience, par exemple en cas d'ivresse. Un gros objet peut obstruer totalement les voies respiratoires et entraîner la mort rapidement. Les petits objets se bloquent plus bas, généralement dans la bronche principale droite, car elle est plus verticale que la gauche. Ils provoquent alors un étouffement ou

une respiration sifflante persistante et, plus tard, une pneumonie purulente persistante ou un abcès. En cas d'urgence, le corps étranger peut être délogé de la voie aérienne par la manœuvre de Heimlich : de l'arrière, on entoure de ses bras l'abdomen supérieur; en le resserrant fortement, on pousse le diaphragme dans le thorax. Le flux d'air déclenché ainsi peut expulser le corps étranger hors de la trachée ou des bronches. En situation non urgente, la bronchoscopie permet le retrait du corps étranger.

Maladies des voies respiratoires inférieures

Bronchite aiguë

La bronchite aiguë est habituellement virale, mais peut être compliquée par une infection bactérienne, en particulier chez les fumeurs et chez les patients avec obstruction bronchique chronique. Les symptômes sont la toux, une gêne rétrosternale, une oppression thoracique et une respiration sifflante; habituellement, ils disparaissent spontanément en 4 à 8 jours.

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

La MPOC est caractérisée par une obstruction bronchique difficilement réversible, qui est habituellement progressive et associée à une réponse inflammatoire persistante des poumons. La MPOC est désormais le terme privilégié pour les patients déjà diagnostiqués comme ayant une bronchite chronique ou de l'emphysème.

Épidémiologie et étiologie

Le tabagisme est la principale cause de MPOC, dont la gravité dépend du nombre moyen de cigarettes fumées par jour et des années passées à fumer. S'ils persistent à fumer, la plupart des fumeurs finissent par souffrir d'une fonction pulmonaire déficiente. L'exposition professionnelle chronique à des polluants (mines, bâtiment, industries chimiques), la pollution de l'air et l'inhalation de la fumée de combustibles de la biomasse utilisés dans le chauffage et la cuisson dans des endroits mal ventilés sont impliquées, en particulier dans les pays en développement. Le déficit héréditaire en α_1-antitrypsine (voir chap. 4) peut causer une MPOC précoce, mais les patients deviennent rarement symptomatiques avant l'âge mûr. Le poids financier de la MPOC est très lourd en raison des coûts directs (hospitalisations, consultations, médicaments) et des coûts indirects (perte de jours de travail).

Physiopathologie

Dans la bronchite chronique, le flux aérien est limité en raison du rétrécissement des voies respiratoires par l'hypertrophie et l'hyperplasie des glandes bronchiques sécrétrices de mucus, de l'inflammation pariétale et de l'œdème de la muqueuse. La couche de cellules épithéliales peut s'ulcérer et, quand les ulcérations cicatrisent, un épithélium pavimenteux peut remplacer l'épithélium cylindrique (métaplasie squameuse). L'emphysème est défini comme une dilatation et une destruction des tissus pulmonaires distaux, y compris les bronchioles terminales. Les altérations emphysémateuses conduisent à la perte de l'élasticité nécessaire au maintien de l'ouverture des voies respiratoires à l'expiration, ce qui limite le flux expiratoire et retient l'air dans les poumons. Bien que l'on ait suggéré que ces définitions séparaient les patients en deux groupes cliniques différents, les *pink puffers* (ou essoufflés roses), surtout emphysémateux, et les *blue bloaters* (ou bouffis bleus), surtout bronchiteux, la plupart ont à la fois de l'emphysème et une bronchite chronique, indépendamment des signes cliniques.

Pathogénie

- La *fumée de cigarette* provoque une hypertrophie des glandes muqueuses des voies respiratoires principales et une infiltration des parois bronchiques et bronchiolaires par des neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes. Ces cellules libèrent des médiateurs inflammatoires (élastases, protéases, IL-1, IL-8 et TNF-α), dont certains attirent les cellules inflammatoires et amplifient le processus, alors que d'autres, à la suite d'un déséquilibre entre protéases et antiprotéases, détruisent le tissu conjonctif du parenchyme pulmonaire, ce qui induit les changements structurels menant à l'emphysème. L'α_1-antitrypsine, qui est un des

principaux inhibiteurs de protéases, est inactivée par la fumée de cigarette.

- Les *infections respiratoires* sont une cause précipitant des exacerbations aiguës au cours d'une MPOC, mais on ignore si elles contribuent à la limitation progressive du débit respiratoire qui caractérise la MPOC.
- Le *déficit en α_1-antitrypsine* (voir chap. 4) est une cause d'emphysème à début précoce.

Caractéristiques cliniques

Les symptômes et signes cliniques permettent la distinction entre la MPOC et l'asthme (tableau 11.4). Les symptômes caractéristiques de la MPOC sont la toux avec expectorations, respiration sifflante et essoufflement après des années de toux du fumeur. Les exacerbations infectieuses sont fréquentes; les expectorations deviennent alors purulentes. À l'examen, le patient gravement atteint est essoufflé au repos, son expiration est prolongée, l'expansion thoracique est faible et les poumons sont distendus, ce qui cause une perte de la matité cardiaque et hépatique, donne au thorax une forme de tonneau et fait saillir l'abdomen. Les lèvres pincées à l'expiration préviennent l'effondrement des alvéoles et des voies respiratoires. La mobilisation des muscles respiratoires accessoires (scalènes et sternocléidomastoïdiens) reflète l'accroissement de l'effort respiratoire (fig. 11.2). La respiration peut être sifflante ou les bruits respiratoires assourdis. Chez les *pink puffers*, l'essoufflement est la difficulté principale; ils ne sont pas cyanosés. Les *blue bloaters* hypoventilent; ils sont cyanosés, peuvent être œdémateux et montrent des signes de rétention de CO_2 : extrémités chaudes, pouls bondissant, astérixis (tremblements des mains tendues) et confusion dans les cas graves.

En plus de manifestations pulmonaires, les patients atteints de MPOC souffrent de troubles systémiques, notamment perte de masse et de force musculaires, malnutrition, amaigrissement et dépression. L'atrophie musculaire est due à une combinaison de facteurs : vieillissement, malnutrition, inflammation systémique, inactivité, hypoxie. Elle touche à la fois les muscles respiratoires et des membres. Elle contribue à la perte de tolérance à l'effort indépendamment de l'altération de la fonction pulmonaire.

Complications

- Insuffisance respiratoire (voir plus loin).
- Cœur pulmonaire, c'est-à-dire maladie cardiaque secondaire à une maladie pulmonaire (voir chap. 10).

Examens

Le diagnostic repose sur les antécédents d'essoufflement et d'expectorations chez un fumeur à vie,

Tableau 11.4. Caractéristiques différenciant la MPOC de l'asthme

	MPOC	Asthme
Fumeur ou ancien fumeur	La plupart	Eventuellement
Symptômes avant 35 ans	Rares	Fréquents
Terrain atopique (rhinite, eczéma)	Peu fréquent	Fréquent
Infiltrat cellulaire	Macrophages, neutrophiles, lymphocytes T CD8 +	Eosinophiles, lymphocytes T CD4 +
Toux et expectorations	Quotidiennes/fréquentes	Intermittentes
Essoufflement	Persistant et progressif	Variable
Symptômes nocturnes	Rares	Fréquents
Importante variabilité diurne ou de jour en jour des symptômes	Peu fréquente	Fréquente
Réponse aux bronchodilatateurs (VEMS et DEP)	< 15 %	> 20 %
Réponse aux corticoïdes	Faible	Bonne

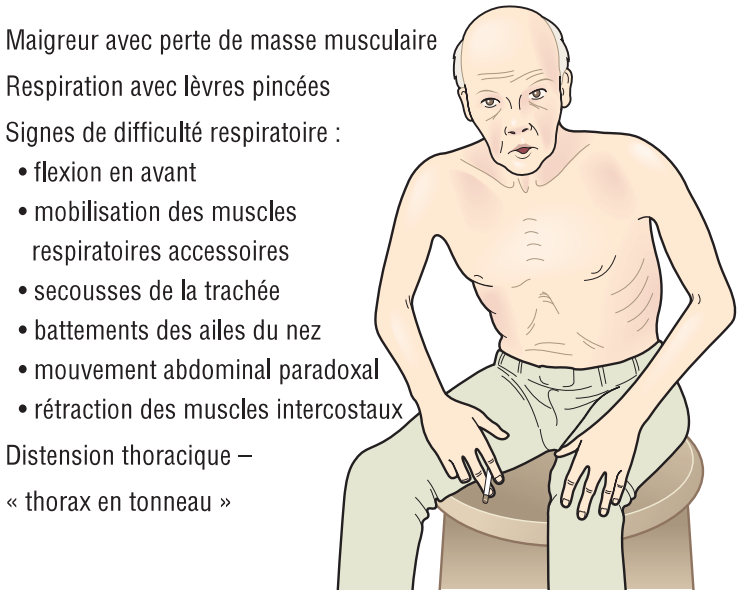


Figure 11.2. Quelques signes cliniques chez un patient atteint de MPOC.

Tableau 11.5. Degrés de gravité selon les critères GOLD

Stade de la MPOC	Fonction	Symptômes
Stade I, bénin	VEMS/CVF < 70 % VEMS ≥ 80 % de la valeur prédite	Toux chronique, essoufflement léger ou nul
Stade II, modéré	VEMS/CVF < 70 % 50 % ≤ VEMS < 80 % de la valeur prédite	Essoufflement à l'effort
Stade III, grave	VEMS/CVF < 70 % 30 % ≤ VEMS < 50 % de la valeur prédite	Essoufflement au moindre effort. Amaigrissement possible et dépression
Stade IV, très grave	VEMS/CVF < 70 % VEMS < 30 % de la valeur prédite *ou* VEMS < 50 % de la valeur prédite plus insuffisance respiratoire	Essoufflement au repos

(Adapté de Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, www.goldcopd.com).

l'examen physique et la limitation du courant aérien, confirmée par les tests de fonction pulmonaire.

- Les *tests de fonction pulmonaire* montrent une réduction progressive du débit parallèle à l'aggravation de l'essoufflement (tableau 11.5). Chez certains patients, l'obstruction bronchique est partiellement réversible, avec une augmentation du VEMS (généralement < 15 %) après inhalation d'un β_2-agoniste. Des mesures de débit expiratoire de pointe peuvent être nécessaires afin d'exclure l'asthme (tableau 11.4). En cas d'incertitude diagnostique, on peut être amené à demander des tests supplémentaires de fonction pulmonaire. Les volumes pulmonaires sont normaux ou augmentés, et la perte d'alvéoles liée à l'emphysème diminue le coefficient de transfert gazeux au test de monoxyde de carbone.
- La *radiographie thoracique* peut être normale ou montrer des signes de distension pulmonaire, indiquée par la position basse et l'aplatissement du diaphragme ainsi qu'une ombre cardiaque longue et étroite. La trame pulmonaire est moins marquée en périphérie et la destruction du parenchyme pulmonaire forme des bulles, des espaces aériens > 1 cm.
- La *TDM à haute résolution* convient particulièrement pour mettre en évidence les bulles d'emphysème.

- L'*hémoglobine* et l'*hématocrite* peuvent être élevés en raison de l'hypoxémie persistante et de la polyglobulie secondaire (voir chap. 5).
- Les *gaz du sang artériel* peuvent être normaux ou montrer une hypoxie avec ou sans hypercapnie dans les cas avancés.
- L'α_1*-antitrypsine* sérique est dosée et son génotype identifié dans la maladie à début précoce (< 40 ans) ou associée à des antécédents familiaux.
- L'*ECG* et l'*échocardiographie* servent à l'évaluation de l'état cardiaque en cas de signes cliniques de cœur pulmonaire (voir chap. 10).

Soins

Une MPOC devrait être soignée par une équipe multidisciplinaire comprenant, outre le médecin généraliste et le pneumologue, des spécialistes en soins infirmiers des voies respiratoires, en physiothérapie, en ergothérapie, en diététique et, à la phase terminale de la maladie, en soins palliatifs.

- *Cesser de fumer.* Il est essentiel de convaincre le patient d'arrêter de fumer. Cela peut ralentir la détérioration.
- *Bronchodilatateurs.* Une démarche thérapeutique graduelle est appliquée comme dans le traitement de l'asthme (voir plus loin). L'inhalation (avec aérochambre si nécessaire), une fois par jour, de bromure de tiotropium, un agent antimuscarinique à longue durée d'action, convient au début du traitement d'entretien. Afin de prévenir ou d'atténuer les symptômes aigus, il faut associer, en cas de besoin, un β_2-agoniste à brève durée d'action. Chez les patients dont la dyspnée persiste, on ajoutera un β_2-agoniste à longue durée d'action. Les inhalateurs de poudre sèche sont plus simples à utiliser que les inhalateurs doseurs, mais la technique d'utilisation doit encore être contrôlée. La thérapie par nébulisation peut être utile pour les patients souffrant d'essoufflement incapacitant malgré les inhalations.
- *Corticoïdes.* La réversibilité est évaluée sur la base d'une cure de 2 semaines de prednisolone par voie orale (30 mg par jour), avec mesure de la fonction pulmonaire avant et après la période de traitement. Si les résultats montrent une amélioration objective (amélioration > 15 % du VEMS), les corticoïdes oraux sont progressivement réduits et remplacés par des corticoïdes inhalés.
- *Prévention de l'infection.* Les exacerbations aiguës de la MPOC sont souvent dues à une infection bactérienne ou virale. Les patients doivent être vaccinés contre les pneumocoques et chaque année contre la grippe, et recevoir rapidement un traitement antibiotique lors des exacerbations aiguës.
- *Oxygène.* L'oxygène peut être fourni à domicile à long terme par des concentrateurs d'oxygène. L'oxygénothérapie améliore la survie chez certains patients :
  - P_aO_2 < 7,3 kPa lorsque le patient respire l'air ambiant ;
  - P_aO_2 < 8,0 kPa avec polyglobulie secondaire, hypoxémie nocturne, œdème périphérique ou preuve d'hypertension pulmonaire.

Pour juger de l'utilité de l'oxygène à domicile, il faut mesurer les gaz du sang à 3 semaines d'intervalle chez un patient stable sous traitement bronchodilatateur. L'oxygénothérapie, réservée aux patients qui ne fument plus (ce qui est prouvé par une concentration de carboxyhémoglobine < 3 %), dure 19 heures par jour (chaque jour) à un débit de 1 à 3 l/min, au moyen de lunettes nasales, la saturation en oxygène à atteindre étant > 90 %.

- *Traitements complémentaires.* Ils comprennent des mucolytiques pour réduire la viscosité des expectorations, des saignées en cas de polyglobulie, des diurétiques en cas d'œdème, un entraînement à l'effort pour améliorer l'essoufflement et le sentiment de bien-être, et des compléments alimentaires à haute teneur calorique chez ceux dont l'IMC est faible. Chez une minorité de patients, la chirurgie est bénéfique : bullectomie en cas de grandes bulles emphysémateuses et réduction du volume pulmonaire chez des patients sélectionnés avec une grave MPOC (VEMS < 1 l).

Exacerbation aiguë de la MPOC

Le diagnostic se fait sur la base d'une dyspnée accrue, ou d'une augmentation des expectorations ou de leur purulence. La complication majeure est l'insuffisance respiratoire. Les exacerbations sont habituellement la conséquence d'une infection virale ou bactérienne des voies respiratoires ; elles sont prises en charge et traitées comme dans

l'asthme, mais avec quelques modifications essentielles (voir ci-dessous). Certains patients avec des exacerbations légères peuvent être traités à domicile par une équipe multidisciplinaire spécialisée incluant infirmières, physiothérapeutes et ergothérapeutes. Les soins à prodiguer en cas d'hospitalisation sont les suivants.

- Une oxygénothérapie contrôlée vise à maintenir la S_aO_2 > 88 à 92 % et la P_aO_2 > 8 kPa sans augmentation de la P_aCO_2. Souvent, ces patients doivent garder un certain degré d'hypoxémie afin que le stimulus respiratoire soit maintenu. Dès lors, si l'oxygène est nécessaire, les concentrations administrées seront faibles (24 %) et le seront par l'intermédiaire d'un masque Venturi (masque à concentration fixe en oxygène) afin de ne pas atténuer le stimulus respiratoire et de ne pas précipiter une aggravation de l'hypercapnie ni une acidose respiratoire. Si l'examen clinique et les gaz du sang artériel (mesure répétée toutes les 30 à 60 minutes) n'indiquent pas d'hypoventilation, de rétention de dioxyde de carbone et d'aggravation de l'acidose, la concentration en oxygène est augmentée par incréments (28 % puis 35 %).
- Les bronchodilatateurs (salbutamol et bromure d'ipratropium) sont administrés toutes les 4 à 6 heures avec de la prednisolone orale à la dose journalière de 40 mg. En présence d'insuffisance respiratoire de type 2, il faut utiliser des nébuliseurs fonctionnant à l'air et administrer l'oxygène simultanément et de manière contrôlée par une sonde nasale.
- Les antibiotiques, par exemple céfaclor ou co-amoxiclav, sont indiqués si les expectorations sont devenues purulentes ou si les clichés radiographiques pulmonaires ont changé. Les patients devraient être encouragés à expectorer, d'abord avec l'aide d'un kinésithérapeute. Le traitement antibiotique sera adapté en fonction des résultats de la culture des expectorations.
- Le recours à l'aminophylline est controversé en raison de sa faible efficacité et de la forte incidence d'effets secondaires. Elle est utilisée chez des patients victimes d'une exacerbation modérée à sévère qui ne répondent pas au traitement habituel décrit ci-dessus. Elle est administrée par voie intraveineuse, avec surveillance cardiaque comme dose de charge (5 mg/kg pendant 20 minutes) suivie d'une dose d'entretien de 0,5 mg/kg/heure. Pour la théophylline, il faut mesurer les taux plasmatiques quotidiennement pour maintenir la concentration à 10 à 20 mg/l (55 à 110 µmol/l). Chez les patients qui prennent déjà ce médicament par voie orale, il faut omettre la dose de charge et vérifier les taux plasmatiques avant de commencer la perfusion d'entretien.
- Les patients atteints d'insuffisance respiratoire mettant leur vie en danger ont besoin d'une assistance ventilatoire. Les dispositifs à double niveau de pression (BiPAP, *bilevel positive airway pressure*; voir en fin de chap. 12) évitent le besoin de ventilation mécanique et d'intubation chez certains patients. Ils sont indiqués chez les patients dont la détresse respiratoire s'aggrave (fréquence respiratoire > 30/min) en acidose respiratoire (≤ 7,35 pH sanguin, P_aCO_2 > 6 kPa), ou qui n'ont pas répondu à un traitement médical optimal et à une oxygénothérapie contrôlée.
- L'héparine de bas poids moléculaire est indiquée afin d'éviter une thrombo-embolie.
- Les stimulants respiratoires sont rarement utilisés en raison de la disponibilité croissante de support ventilatoire non invasif. La perfusion IV lente de doxapram, 1,5 à 4,0 mg/min, peut aider à court terme à maintenir éveillé le patient ainsi qu'à stimuler la toux et l'élimination de sécrétions encombrantes.
- Les exacerbations de la MPOC sont parfois déclenchées par un pneumothorax, une insuffisance cardiaque ou une embolie pulmonaire, et ces causes doivent être exclues.

Pronostic à long terme

Le pronostic est fondé sur l'indice de prédiction BODE (*body mass index, airflow obstruction, functional dyspnoea, exercise capacity*, ou indice de masse corporelle, degré d'obstruction des voies aériennes, VEMS, dyspnée, capacité d'exercice). Au stade le plus grave (IMC < 21, VEMS < 35 % de la valeur prévue, essoufflement à l'habillage et une distance de marche < 149 m en 6 minutes), le risque de mortalité à 4 ans est de 80 %.

Syndrome d'apnée du sommeil (SAS)

Il s'agit d'une apnée (arrêt de la respiration pendant 10 secondes ou plus) qui se répète pendant le sommeil en raison de l'obstruction des voies aériennes supérieures. Elle affecte environ 2 % de la population et est plus fréquente chez les hommes d'âge moyen en surpoids. Elle peut également survenir chez les enfants, particulièrement ceux dont les amygdales sont hypertrophiées.

Étiologie

L'apnée se produit lorsque la partie arrière de la gorge est aspirée à l'inspiration et ferme ainsi la voie aérienne supérieure. Cela se produit pendant le sommeil parce que les muscles qui maintiennent les voies aériennes ouvertes sont hypotoniques. Les voies aériennes restent fermées jusqu'à ce que le patient soit réveillé par la nécessité de respirer alors que la gorge est obstruée. Ces réveils sont si brefs que le patient n'en est pas conscient, mais ces épisodes peuvent se répéter des centaines de fois au cours d'une nuit, menant à la privation de sommeil et à une somnolence diurne. Les facteurs favorisants sont l'ingestion d'alcool avant de dormir, l'obésité et la MPOC. Le SAS est plus fréquent chez les patients atteints d'hypothyroïdie et d'acromégalie.

Caractéristiques cliniques

La majorité des patients ronflent fortement et souffrent de somnolence diurne, ce qui diminue la qualité de leur travail et leur aptitude à conduire un véhicule. Les personnes avec qui ils dorment peuvent témoigner de ces apnées. D'autres symptômes sont l'irritabilité, des changements de personnalité, des céphalées matinales, l'impuissance et des étouffements nocturnes. Le SAS prédispose aux troubles cardiovasculaires : hypertension, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde et AVC.

Diagnostic

L'échelle de somnolence d'Epworth est un outil simple qui distingue un SAS d'un simple ronflement. On demande au patient la probabilité qu'il a de s'endormir dans huit situations définies, par exemple en regardant la télévision ou en s'entretenant avec quelqu'un. Un score élevé correspond à une somnolence excessive. Des chutes fréquentes de la saturation artérielle en oxygène pendant le sommeil, détectées par oxymétrie à domicile, peuvent confirmer le diagnostic. Si les résultats sont normaux ou équivoques, une étude du sommeil à l'hôpital est indiquée. Cela implique généralement une oxymétrie complétée par un enregistrement vidéo dans une salle spécialement adaptée à ce genre d'investigations. Le diagnostic d'apnée/hypopnée du sommeil est confirmé lorsque le nombre d'apnées ou d'hypopnées par heure de sommeil, à n'importe quel moment de la nuit, est > 15.

Soins

- La perte de poids, la résection d'amygdales nettement hypertrophiques et la correction de certaines malformations faciales peuvent aider.
- La ventilation en pression positive continue (PPC; voir chap. 12) par un masque nasal moulant (PPC nasale) garde le pharynx ouvert pendant le sommeil et s'avère un traitement efficace.

Bronchectasies

Les bronchectasies sont des dilatations anormales et permanentes des voies aériennes centrales et de moyen calibre. La conséquence est une diminution de l'élimination des sécrétions bronchiques, ce qui favorise les infections bactériennes et une inflammation bronchique. Elles peuvent n'affecter qu'un lobe ou s'étendre à l'ensemble de l'arbre bronchique.

Étiologie

La fibrose kystique et des infections, par exemple lésions bronchiques après une pneumonie, coqueluche ou TB, peuvent être responsables, mais de nombreux cas sont idiopathiques. Des causes plus rares sont des immunodéficiences (sida et déficit en immunoglobulines), une déficience ciliaire congénitale, comme dans le syndrome de Kartagener (cils immobiles, situs invertus, sinusite chronique), et une obstruction des voies respiratoires, par exemple par inhalation d'un corps étranger.

Caractéristiques cliniques

Habituellement, le patient se plaint d'une toux productive chronique et d'infections pulmonaires

à répétition. Si la maladie est grave, les expectorations sont abondantes, épaisses, nauséabondes et verdâtres. D'autres symptômes sont une hémoptysie, qui peut être massive et mortelle, l'essoufflement et une respiration sifflante. À l'examen, on constate l'hippocratisme et l'on perçoit des crépitements rudes à l'auscultation de la zone touchée, généralement à la base des poumons.

Examens

- La radiographie thoracique peut être normale ou montrer des bronches dilatées avec épaississement pariétal et, parfois, de multiples kystes contenant du liquide.
- La TDM à haute résolution est la technique de référence pour le diagnostic. Elle montre une dilatation des voies respiratoires, un épaississement de la paroi bronchique et des kystes pariétaux, invisibles sur une simple radiographie.
- La culture des expectorations est essentielle lors d'une exacerbation infectieuse. Les bactéries fréquemment retrouvées sont *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Haemophilus influenzae*.
- Parfois, on suspecte une cause sous-jacente, ce qui justifie des examens supplémentaires, par exemple le dosage des immunoglobulines sériques ou un test de la sueur.

Soins

Les patients doivent cesser de fumer et recourir aux techniques de physiothérapie qui faciliteront les expectorations. Ils devraient être vaccinés contre les pneumocoques et, chaque année, contre la grippe. Un traitement immédiat aux antibiotiques s'impose lors des exacerbations.

- La kinésithérapie respiratoire favorise la clairance mucociliaire et la production d'expectorations. Elle comprend les techniques du cycle respiratoire actif, le drainage postural et la percussion thoracique.
- Une antibiothérapie s'impose chez les patients qui se mettent à tousser davantage et dont les expectorations sont devenues purulentes. Dans les cas bénins, une chimiothérapie intermittente avec du céfaclor, 500 mg trois fois par jour, peut être le seul traitement nécessaire. La flucloxacilline est le meilleur traitement si *S. aureus* est identifié à la culture des expectorations. Si celles-ci restent jaunes ou vertes, malgré la physiothérapie régulière et l'antibiothérapie, il est probable que l'agent infectieux est *P. aeruginosa*. Des antibiotiques spécifiques sont alors nécessaires, par exemple la ceftazidime ; ils sont administrés par aérosol ou par voie parentérale. La ciprofloxacine par voie orale est une alternative. Pour les patients qui souffrent d'exacerbations fréquentes, une antibiothérapie à long terme doit être envisagée.
- Les bronchodilatateurs (β_2-agonistes et/ou anticholinergiques) peuvent apporter un soulagement symptomatique, même sans amélioration objective du VEMS.
- Des corticoïdes inhalés ou oraux peuvent ralentir l'aggravation.
- La chirurgie est réservée à une très petite minorité dont la maladie est localisée. Une forme grave nécessite parfois la transplantation pulmonaire ou cœur–poumon.

Complications

Les complications sont énumérées dans le tableau 11.6.

Tableau 11.6. Complications des bronchectasies

Hémoptysie – peut être massive
Pneumonie
Empyème
Abcès cérébral métastatique
Pneumothorax
Insuffisance respiratoire

Fibrose kystique ou mucoviscidose

La fibrose kystique (FK) est une affection autosomique récessive survenant chez un enfant sur 2000 au Royaume-Uni (la distribution géographique est hétérogène parmi les populations européennes [NdT]). Elle est beaucoup moins fréquente chez les Afro-Antillais et les Asiatiques. Elle est causée par des mutations d'un gène unique présent sur le chromosome 7 ; il code la protéine régulatrice de la conductance transmembranaire de la FK (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane*

conductance regulator), un canal à chlorure des membranes des cellules épithéliales pulmonaires, pancréatiques, gastro-intestinales et génitales. La mutation la plus fréquente est ΔF_{508} (délétion de la phénylalanine en position 508). Les perturbations du transport du chlorure et d'autres ions, comme le sodium et le bicarbonate, rendent le mucus de ces surfaces épithéliales plus visqueux et collant; elles augmentent aussi la teneur en sel dans les sécrétions des glandes sudoripares.

Caractéristiques cliniques

Les enfants atteints de FK naissent avec des poumons normalement constitués, mais ils sont sujets à de fréquentes infections respiratoires qui constituent les premiers signes da la maladie. Les réactions inflammatoires qui en résultent altèrent les voies aériennes, conduisant progressivement à des bronchectasies, à une limitation du débit aérien et finalement à une insuffisance respiratoire. La plupart des patients ont des polypes nasaux et souffrent de sinusite et, à un stade avancé, ont un hippocratisme digital. Chez le nouveau-né, des sécrétions intestinales épaisses et collantes peuvent provoquer une occlusion intestinale (iléus méconial), une manifestation précoce de la FK. Un syndrome équivalent peut se manifester plus tard également sous forme d'occlusion de l'intestin grêle. En raison de l'insuffisance pancréatique, les patients peuvent avoir de la stéatorrhée et un diabète. Le développement insuffisant des canaux déférents rend les hommes stériles. Une mauvaise santé chronique chez les enfants retarde la croissance et la puberté; ils sont souvent dénutris.

Examens

Les examens sont indiqués chez les patients dont les symptômes et signes sont évocateurs, ou qui ont un frère ou une sœur souffrant de cette maladie.

- Le dosage du sodium dans la sueur est le premier test à effectuer. Il doit être réalisé dans un laboratoire habitué à ce genre d'analyse. Une valeur ≥ 60 mmol/l a une valeur diagnostique. En cas de valeurs plus basses, mais dépassant la norme, il faut recourir à une analyse de l'ADN.
- Recherche de l'anomalie génétique par analyse d'ADN de cellules sanguines.
- Radiographie montrant des lésions caractéristiques de FK.

Le dépistage génétique de l'état de porteur avec les conseils d'usage devrait être proposé aux personnes ou couples ayant des antécédents familiaux de FK.

Soins

Le traitement des bronchectasies ci-dessus et celui de l'insuffisance pancréatique exocrine au chapitre 4. Les lésions pulmonaires associées à l'infection persistante par *P. aeruginosa* sont une cause majeure de morbidité et de mortalité. Une antibiothérapie par nébulisation contre *Pseudomonas*, par exemple à base de tobramycine, améliore la fonction pulmonaire, ralentit le déclin respiratoire et diminue le risque d'exacerbations infectieuses et les hospitalisations. Des cultures régulières des expectorations permettent la détection et le traitement précoces de l'infection à *Pseudomonas*. L'inhalation de l'ADNase recombinante (dornase alfa) améliore le VEMS. Certains patients atteints d'une grave maladie respiratoire ont subi une transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire.

Pronostic

Maintenant, 90 % des enfants atteignent l'adolescence et, pour les personnes nées après 1990, la médiane de survie est d'environ 40 ans. La mortalité est due le plus souvent à une maladie pulmonaire. Une complication particulièrement sérieuse est l'infection par *Burkholderia cepacia*. Elle accélère l'aggravation de la maladie pulmonaire et certaines souches résistent aux antibiotiques. La promiscuité favorise les infections croisées; ainsi, les frères et sœurs ainsi que les compagnons atteints de FK peuvent se contaminer l'un l'autre.

Asthme

L'asthme est une inflammation chronique des voies aériennes pulmonaires dont la cause reste incomplètement comprise. Cette maladie fréquente a trois caractéristiques : limitation du débit aérien, hyperréactivité du tractus respiratoire à divers stimuli et inflammation bronchique. La limitation

du débit est habituellement réversible, soit spontanément, soit sous l'effet d'un traitement; dans l'asthme chronique, elle peut être irréversible à la suite du remodelage des parois et de l'obstruction bronchique par le mucus.

Épidémiologie

La prévalence de l'asthme est en augmentation, en particulier chez les jeunes âgés d'une vingtaine d'années; 10 à 15 % d'entre eux seraient touchés. L'asthme est plus fréquent dans les pays développés (en particulier au Royaume-Uni, en Australie et en Nouvelle-Zélande) que dans les pays d'Extrême-Orient et d'Europe de l'Est.

Classification

L'asthme est classé comme :

- *extrinsèque* (atopique) – les allergènes peuvent être identifiés par des tests cutanés; ceux impliqués dans l'asthme sont par exemple des acariens, des pollens et des moisissures. Chez les adultes, une sensibilisation à des produits chimiques ou biologiques dans le milieu de travail peut être en cause.
- *intrinsèque* – ce type d'asthme commence souvent à l'âge mûr et aucune cause externe définie ne peut être identifiée. Cependant, de nombreux patients ont certains signes d'allergie et l'on peut retrouver souvent dans les antécédents des symptômes respiratoires compatibles avec un asthme infantile.

Étiologie

Deux principaux facteurs sont impliqués dans le développement de l'asthme.

- *Atopie* est le terme qui désigne la propension à produire des anticorps de type immunoglobulines E (IgE) contre des antigènes communs de l'environnement comme les acariens des poussières de maison, les pollens de graminées et les spores fongiques d'*Aspergillus fumigatus*. Les taux sériques d'IgE dépendent de facteurs génétiques et environnementaux. Parmi les facteurs génétiques, on trouve, sur le chromosome 5, le locus de l'interleukine-4 (IL-4), qui contrôle la production des cytokines IL-3, IL-4, IL-5 et IL-13, qui elles-mêmes induisent le développement cellulaire et la longévité des mastocytes et des éosinophiles ainsi que la production d'IgE. Les facteurs environnementaux comprennent l'exposition des enfants aux allergènes et au tabagisme maternel ainsi qu'aux infections bactériennes intestinales et à celles de l'enfance. Grandir dans un environnement relativement propre pourrait prédisposer à une réponse IgE aux allergènes.
- Il existe une *réactivité accrue des voies aériennes pulmonaires* à des stimuli tels que l'histamine ou la méthacholine inhalée (tests de provocation bronchique, voir ci-dessous).

Pathogénie

Le trouble principal dans l'asthme est le rétrécissement des voies respiratoires; il est dû à la contraction des muscles lisses, à l'épaississement de la paroi des bronches par l'infiltration cellulaire liée à l'inflammation ainsi qu'à l'encombrement de la lumière par les sécrétions. La pathogénie de l'asthme est complexe et n'est pas entièrement élucidée. Elle implique diverses cellules, des médiateurs, des nerfs et des fuites vasculaires qui peuvent être déclenchées par plusieurs mécanismes, dont l'exposition aux allergènes est la plus souvent en cause.

Inflammation

Chez les sujets asthmatiques, la muqueuse bronchique est infiltrée par des mastocytes, des éosinophiles, des lymphocytes T et des cellules dendritiques, qui se retrouvent aussi dans les sécrétions. Les cellules dendritiques captent les allergènes et les présentent aux lymphocytes T, surtout de phénotype Th2 (*T-helper 2* ou T auxiliaires 2). Ces lymphocytes, lorsqu'ils sont stimulés par un antigène approprié, libèrent un groupe de cytokines, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 et GM-CSF, qui interviennent dans la migration et l'activation des mastocytes et des éosinophiles. En outre, l'IL-4 et l'IL-13 contribuent au maintien du phénotype Th2 proallergique, qui favorise la production d'anticorps de type IgE par les lymphocytes B. Les IgE sont liées à des récepteurs de haute affinité présents sur les mastocytes; l'interaction de ces anticorps avec un allergène entraîne la libération par les mastocytes de puissants médiateurs, comme l'histamine, la tryptase, la prostaglandine D_2 et le leucotriène C_4, dont les cibles sont les muscles lisses et les petits vaisseaux

sanguins; c'est ce qui déclenche la réaction asthmatique immédiate. L'activation des éosinophiles, par la liaison des IgE, conduit à la libération de divers médiateurs, comme la protéine cationique propre à ces cellules; celle-ci exerce une activité toxique sur les cellules des voies respiratoires.

Remodelage

L'hypertrophie et l'hyperplasie des muscles lisses bronchiques font que ceux-ci constituent la plus grande partie de la paroi, dont l'épaisseur est encore accrue par le dépôt, sous la membrane basale, de collagène et de protéines de la matrice qui contribuent à la cicatrisation. L'épithélium des voies respiratoires est endommagé; sa métaplasie s'accompagne d'une multiplication des cellules caliciformes sécrétrices de mucus, et des cellules cylindriques ciliées desquament dans la lumière.

Facteurs précipitants

L'allergène principal provient des acariens et, plus précisément, de leurs excréments. Les facteurs non spécifiques qui entraînent une respiration sifflante sont des infections virales, l'air froid, l'exercice, les poussières irritantes, les vapeurs et fumées (fumée de cigarette, parfum, gaz d'échappement), l'émotion et certains médicaments, comme les AINS, l'aspirine et les β-bloquants.

Plus de 250 substances rencontrées sur le lieu de travail sont responsables d'asthme professionnel, qui s'améliore typiquement lorsque le patient s'éloigne, par exemple pour aller en vacances. Parmi les professions exposées à l'asthme professionnel, on trouve notamment celles qui requièrent un contact avec les animaux (allergènes des urines ou des poils de souris, de rats et de lapins), avec des produits de boulangerie (blé, seigle) ou avec les enzymes utilisées en blanchisserie.

L'asthme est rarement causé par des spores de moisissures comme *Aspergillus fumigatus* mais, dans ce cas, on observe des ombres fugaces sur la radiographie thoracique et une éosinophilie prononcée. Il ne faut pas confondre ce syndrome (aspergillose bronchopulmonaire allergique) avec la grave pneumonie à *Aspergillus* dont les sujets immunodéprimés peuvent être victimes.

Caractéristiques cliniques

Les principaux symptômes de l'asthme sont des crises de dyspnée avec respiration sifflante, oppression thoracique et toux, qui parfois est le seul symptôme. Les accès ont tendance à être intermittents, s'aggravant la nuit et tôt dans la matinée, et ils sont déclenchés par les facteurs mentionnés ci-dessus. Certains patients ont une ou deux crises par an, alors que d'autres ont des symptômes chroniques. Lors d'une crise, on constate une réduction de l'expansion thoracique et un allongement de l'expiration associé à des sifflements bilatéraux de tonalité variable.

Examens

Le diagnostic d'asthme repose sur l'anamnèse et, lorsqu'il est symptomatique, sur l'obstruction constatée à l'examen clinique ainsi qu'à la spirométrie ou au DEP. Il n'existe pas un seul test diagnostique satisfaisant pour tous les patients asthmatiques.

- Démonstration d'une limitation variable du débit aérien (au moins 15 %) à la mesure du DEP ou du VEMS :
  - le patient mesure son DEP au réveil, pendant la journée et avant de se coucher; chez la plupart des asthmatiques, les variations diurnes sont évidentes, avec une aggravation en début de matinée (fig. 11.3);
  - l'inhalation d'un bronchodilatateur, par exemple du salbutamol, procure une amélioration rapide;
  - aggravation après 6 minutes d'exercice, par exemple courir.
- Dans les cas difficiles, on teste l'hyperréactivité bronchique en faisant inhaler au patient des doses croissantes d'histamine ou de méthacholine, qui entraînent, chez l'asthmatique, une diminution du VEMS. Le test ne doit pas être effectué chez des personnes dont la fonction pulmonaire est nettement altérée (VEMS < 1,5 l) ou qui ont des antécédents d'asthme réfractaire (*brittle asthma*).
- Les tests cutanés devraient être effectués dans tous les cas d'asthme pour l'identification des allergènes en cause. Une papule se développe 15 minutes après l'injection de l'allergène dans

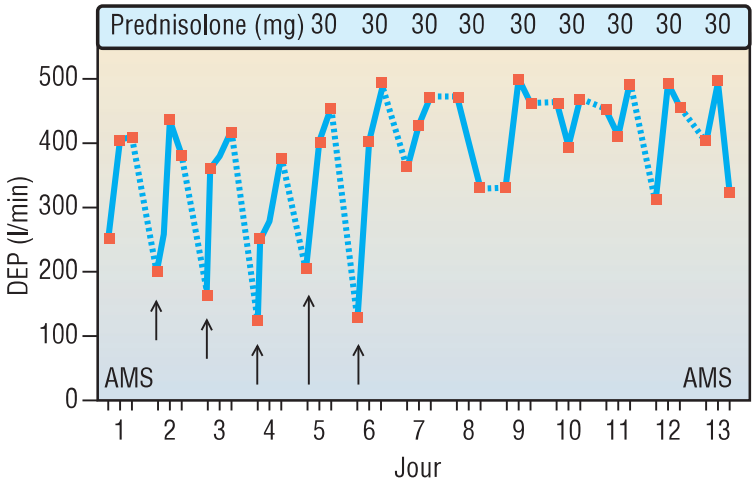


Figure 11.3. Variabilité diurne du DEP dans l'asthme, avec effet des corticoïdes.
Les flèches indiquent les dégradations matinales. A : aurore ; M : midi ; S : soir.

l'épiderme de l'avant-bras. Le dosage des IgE spécifiques dans le sérum est parfois utilisé.

- Une radiographie thoracique est réalisée lors d'une attaque aiguë (voir plus loin) ou pour l'identification des ombres pulmonaires associées à l'aspergillose bronchopulmonaire allergique.

Soins

Un traitement efficace de l'asthme porte sur l'éducation du patient et de sa famille, sur les mesures contre le tabagisme (voir plus haut), sur l'évitement des facteurs déclenchants et sur les médicaments spécifiques. Des programmes individualisés d'autothérapie sont recommandés ; ils impliquent que le patient surveille sa fonction pulmonaire sur la base des symptômes et de la mesure du DEP ainsi qu'un plan d'action écrit indiquant aux patients comment agir de façon précoce lors des crises. Les sujets asthmatiques doivent être vaccinés contre la grippe.

Prévention des facteurs précipitants

Il faut que le patient cesse de fumer et qu'il évite les sources d'allergènes, par exemple les animaux domestiques, connus comme causes extrinsèques. L'asthme professionnel doit être identifié tôt car le retrait du patient de l'exposition à l'allergène peut guérir l'asthme, alors qu'un contact continu non seulement va aggraver l'asthme, mais il risque aussi de le perpétuer même après l'éloignement de la source d'allergène. Les β-bloquants, sous n'importe quelle forme, sont absolument contre-indiqués chez les patients souffrant d'asthme. Les individus intolérants à l'aspirine doivent éviter tous les AINS.

Traitement médicamenteux

La plupart des médicaments sont délivrés directement dans les poumons sous forme d'aérosols (aérosol–doseur avec ou sans espaceur) ou d'inhalateurs à poudre sèche, ce qui permet le recours à des doses plus faibles et la diminution des effets secondaires systémiques par rapport à un traitement par voie orale. L'asthme est traité par des mesures progressives qui dépendent en partie des mesures répétées du DEP par le patient (fig. 11.4). L'objectif est que le patient qui a atteint un stade de gravité donné commence à se traiter dès le début des symptômes ; lorsque ceux-ci sont sous contrôle, la posologie est progressivement réduite en 1 à 3 mois et ramenée à celle du stade précédent. Le but du traitement est d'obtenir que le patient n'ait plus de symptômes ni de jour ni de nuit, aucune crise et aucun besoin de bronchodilatateurs, et que sa fonction pulmonaire, mesurée par le VEMS ou le DEP, dépasse 80 % de la valeur prévue.

- Les β_2-adrénergiques, par exemple le salbutamol, la terbutaline et les agents à longue durée d'action, le salmétérol et le formotérol, détendent les muscles lisses bronchiques et dilatent ainsi les bronches.
- Les bronchodilatateurs antimuscariniques, par exemple le bromure d'ipratropium ou le bromure d'oxitropium, dilatent également les bronches et peuvent être ajoutés aux stimulants adrénergiques.

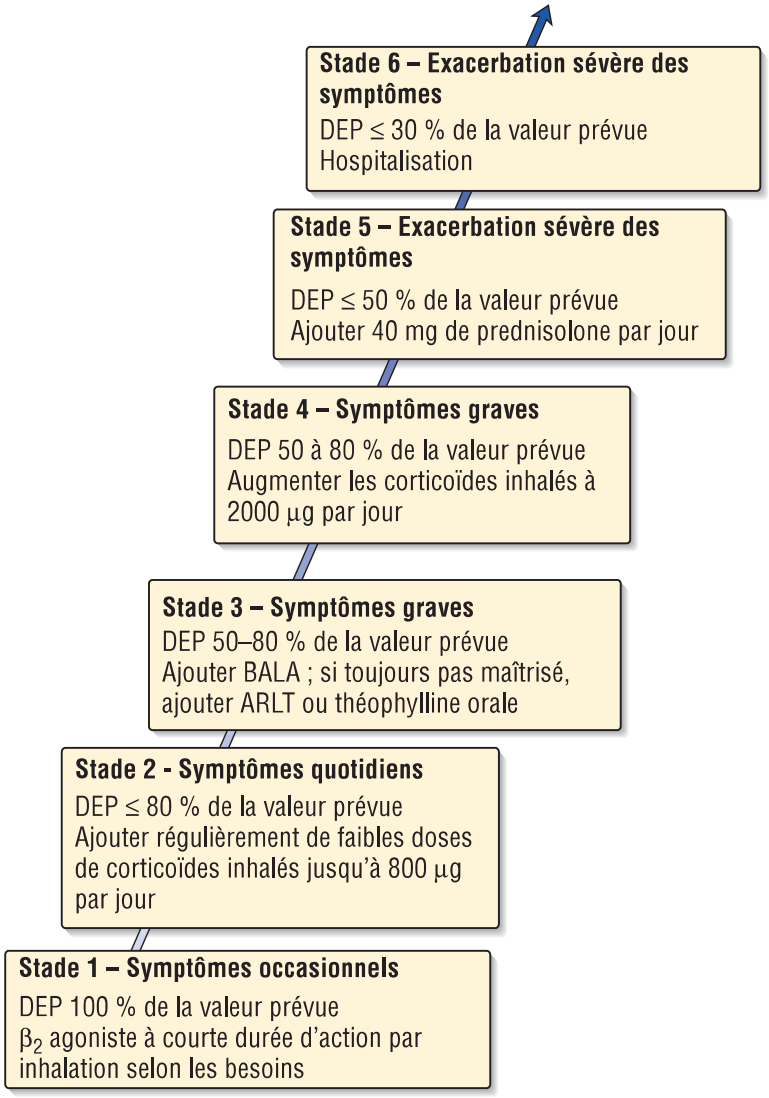


Figure 11.4. Traitement graduel de l'asthme chez l'adulte.
ARLT : antagoniste des récepteurs des leucotriènes ; BALA : β_2-agoniste inhalé à longue durée d'action.

- Les corticoïdes sont de puissants agents anti-inflammatoires. Les corticoïdes inhalés, par exemple le dipropionate de béclométasone, le budésonide et le propionate de fluticasone, servent au traitement d'entretien, chez tous les asthmatiques, sauf si leur affection est très bénigne. Les effets secondaires des corticoïdes inhalés sont la candidose buccale, la raucité de la voix et, rarement, le développement d'une cataracte. Les corticoïdes oraux sont parfois nécessaires lorsque les symptômes résistent aux corticoïdes inhalés. Les effets secondaires sont énumérés en fin de chapitre 14.
- Les agents anti-inflammatoires, par exemple le cromoglycate de sodium, empêchent l'activation des cellules inflammatoires et peuvent être utiles dans l'asthme léger. Ils ne sont pas aussi efficaces que les corticoïdes inhalés, mais n'ont pas d'effets secondaires, et peuvent donc offrir certains avantages chez les enfants.
- Les antagonistes des récepteurs des cystéinyl leucotriènes (ARLT), par exemple le montélukast et le zafirlukast, sont administrés par voie orale. Les leucotriènes sont des médiateurs inflammatoires libérés par les mastocytes ; ils causent une bronchoconstriction et une

production accrue de mucus. Les ARLT sont particulièrement utiles chez les patients dont les symptômes résistent aux fortes doses de corticoïdes inhalés ou oraux, et chez les patients atteints d'asthme induit par l'aspirine.

- Les agents d'épargne des corticoïdes. Le méthotrexate, la ciclosporine, l'anticorps monoclonal anti-IgE (omalizumab), les immunoglobulines intraveineuses et l'étanercept sont utilisés occasionnellement.

Asthme aigu grave

De graves symptômes asthmatiques se manifestent progressivement en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit d'une urgence médicale qui doit être reconnue et traitée immédiatement à la maison puis à l'hôpital (encadré 11.1). Au Royaume-Uni, chaque année, 1 400 patients meurent d'asthme et 90 % de ces décès auraient pu être évités par une prise en charge correcte.

Caractéristiques cliniques

En général, un asthme aigu grave se reconnaît aux signes suivants :

- incapacité de terminer une phrase sans reprendre haleine ;
- fréquence respiratoire ≥ 25 respirations/min ;
- pouls ≥ 110/min ;
- DEP 33 à 50 % de la valeur normale prédite ou, de préférence, de la meilleure valeur du patient.

Les manifestations suivantes sont particulièrement menaçantes :

- thorax silencieux, cyanose ou effort respiratoire faible ;
- épuisement, conscience altérée ;
- bradycardie ou hypotension ;
- DEP < 33 % de la valeur prédite ou de la meilleure valeur du patient ;
- P_aO_2 < 8 kPa.

L'asthme risque d'être fatal si la P_aCO_2 > 6 kPa, et si le pH artériel est bas ou tend à baisser.

Le traitement de l'asthme aigu grave est repris dans l'encadré 11.1. Les patients atteints d'un asthme modéré (défini comme une aggravation des symptômes, un DEP de 50 à 75 %, sans manifestations d'asthme aigu grave) qui se présentent à l'hôpital sont traités par un β-agoniste nébulisé. S'ils s'améliorent et que leur état reste stable pendant au moins 1 heure, ils peuvent quitter l'hôpital avec un traitement à la prednisolone orale, 40 mg par jour pendant 1 semaine.

ENCADRÉ 11.1–URGENCE

Soins de l'asthme aigu grave à l'hôpital

Traitement initial

- Oxygénothérapie pour maintenir la saturation en oxygène (SpO_2) 94–98 %.
- Salbutamol 5 mg ou terbutaline 10 mg avec l'oxygène comme gaz vecteur
- Hydrocortisone 200 mg par voie intraveineuse
- Antibiotiques en cas de signes d'infection : foyer plus sombre à la radiographie pulmonaire, expectorations purulentes
- Liquides, viser 2,5 à 3 l/jour, par voie intraveineuse si nécessaire

Examens

- Radiographie thoracique afin d'exclure un pneumothorax ou une pneumonie
- Oxymétrie de pouls (en continu)
- Gaz du sang artériel, si SpO_2 < 92 %. Peut devoir être répété en fonction la réponse
- DEP avant et après le traitement initial
- Urée et électrolytes – les corticoïdes et le salbutamol peuvent entraîner une hypokaliémie

En cas d'amélioration – continuer

Oxygénothérapie
Prednisolone orale, 40–50 mg pendant 7 jours
Nébulisation d'un β_2-agoniste toutes les 4 heures

Après 24 heures

Ajouter une forte dose de corticoïde inhalé
Passer de la nébulisation du β_2-agoniste à son inhalation

Sortie de l'hôpital lorsque :

- Disparition de l'essoufflement ou de la respiration sifflante
- DEP > 75 % de la valeur prédite et variabilité diurne < 25 %
- Stable durant 24 h sous le traitement de sortie

Avant la sortie : vérifier la technique d'inhalation, identifier la raison de la crise et remettre au patient un plan écrit, en abordant avec lui les mesures à prendre

Présence de signes alarmants ou peu de réponse au traitement

Oxygénothérapie
Hydrocortisone 200 mg IV toutes les 4 heures
Nébulisation d'un β_2-agoniste toutes les 10–20 minutes
Ajouter le bromure d'ipratropium en nébulisation 0,5 mg toutes les 4–6 heures
Sulfate de magnésium 1,2–2 g IV en 20 minutes
Si pas d'amélioration, donner :
Salbutamol 3–20 g/min (5 mg salbutamol dans 500 ml de solution saline à 0,9 % ou de glucose à 5 %, perfuser à raison de 0,3–2 ml/min)
Informer l'USI d'une admission possible pour intubation et ventilation mécanique

Pneumonie

La pneumonie est une inflammation du parenchyme pulmonaire habituellement causée par des bactéries. Elle peut être classée sur base

étiologique (tableau 11.7) ou sur base anatomique ; par exemple, dans la forme lobaire, l'ensemble d'un lobe est affecté, alors que dans la bronchopneumonie, ce sont les lobules et les bronches qui sont touchés. *Mycobacterium tuberculosis* peut causer une pneumonie, mais celle-ci sera considérée à part, car son tableau clinique et son traitement diffèrent de ceux des autres pneumonies. Chez environ 25 % des patients, aucun pathogène n'est isolé. La pneumonie peut aussi résulter de causes chimiques (par exemple l'aspiration de vomissures) ou d'une radiothérapie.

Tableau 11.7. Étiologie des pneumonies au Royaume-Uni

Agent infectieux	Circonstances cliniques
Pneumonie streptococcique	Pneumonie communautaire chez un patient auparavant en bonne santé
Pneumonie à mycoplasme	Comme ci-dessus
Virus influenza A (le plus souvent avec une composante bactérienne)	Comme ci-dessus
Haemophilus influenzae	Maladie pulmonaire préexistante : MPOC
Chlamydophila pneumoniae	Contractée en dehors de l'hôpital
Chlamydophila psittaci	Contact avec des oiseaux (mais évitable)
Staphylococcus aureus	Enfants, toxicomanes par voie intraveineuse, associée à des infections par le virus de la grippe
Legionella pneumophila	Survient dans divers établissements (hôpitaux et hôtels) de manière sporadique et endémique
Coxiella burnetii	Abattoirs et travailleurs entrant en contact avec des animaux
Pseudomonas aeruginosa	Fibrose kystique
Bacilles à Gram négatif entériques	
Pneumocystis jiroveci *Actinomyces israelii* *Nocardia asteroides* *Cytomégalovirus* *Aspergillus fumigatus*	Sujets immunodéprimés (sida, lymphomes, leucémies, médicaments cytotoxiques et corticoïdes)

N.B. Les causes diffèrent d'un pays à l'autre. La pneumonie streptococcique représente 35 à 80 % des cas au Royaume-Uni.

Caractéristiques cliniques

Les symptômes et signes varient selon l'agent infectieux et l'état immunitaire du patient. Le plus souvent, la fièvre est associée à des symptômes respiratoires tels que toux, expectorations, pleurésie et dyspnée. D'autres signes sont ceux d'une consolidation pulmonaire, d'un frottement ou d'un épanchement pleural. Les patients âgés ont souvent moins de symptômes que les plus jeunes ou peuvent sombrer dans un état confusionnel. La gravité de la pneumonie communautaire est évaluée sur la base de critères cliniques et de laboratoire (tableau 11.8). Les facteurs qui prédisposent à une pneumonie sont des maladies pulmonaires sous-jacentes, le tabagisme, l'abus d'alcool, une immunosuppression et d'autres

Tableau 11.8. Diagnostic des pneumonies communautaires graves sur la base de divers critères, notamment ceux de CURB-65 (*confusion, urea, respiratory rate, blood pressure, age*)

Score 1 (score maximal = 6) pour chacun de ces éléments :
• Confusion – désorientation envers les personnes, les lieux ou le temps • Urée > 7 mmol/l • Fréquence respiratoire ≥ 30/min • Pression artérielle Systolique < 90 mmHg Diastolique ≤ 60 mmHg • Âge > 65 ans
Score 0–1 – Traiter en ambulatoire Score 2 – Hospitaliser Score ≥ 3 (pneumonie grave) – requiert souvent des soins en USI
Autres marqueurs de pneumonie grave
• Radiographie thoracique – plusieurs lobes impliqués • P_aO_2 < 8 kPa • Faible taux d'albumine (< 35 g/l) • Leucocytose (< 4 × 10^9/l ou > 20 × 10^9/l) • Hémoculture – positive

maladies chroniques. L'anamnèse doit porter sur les points suivants : contact avec les oiseaux (psittacose possible), avec des animaux de ferme (*Coxiella burnetii*, agent pathogène de la fièvre Q), séjours récents dans de vastes hôtels ou institutions (*Legionella pneumophila*), abus chronique d'alcool (*M. tuberculosis*, pathogènes anaérobies), usage de drogues intraveineuses (*S. aureus*, *M. tuberculosis*) et contact avec des patients atteints de pneumonie.

Examens

De nombreux patients sans autre maladie sous-jacente et atteints d'une pneumonie communautaire bénigne (tableau 11.8) sont traités en ambulatoire et le seul examen requis est une radiographie du thorax. Les patients hospitalisés requièrent des examens pour l'identification de la cause et l'évaluation de la gravité de la pneumonie.

- La *radiographie thoracique* confirme la zone de consolidation, mais ces changements peuvent être en retard sur l'évolution clinique (fig. 11.5). Un nouveau cliché sera pris 6 semaines après la maladie aiguë ; des anomalies persistantes suggèrent une anomalie bronchique, généralement un carcinome. La radiographie thoracique est répétée plus souvent si la maladie aiguë ne répond pas au traitement.
- Les *expectorations* serviront à l'identification de la bactérie par coloration de Gram ou culture et aux tests de sensibilité.
- *Tests sanguins*. Un nombre de globules blancs $> 15 \times 10^9$/l suggère une infection bactérienne. Une pneumonie à *Legionella* peut causer une lymphopénie. Une agglutination des globules rouges sur le frottis suggère la présence d'agglutinines froides (anticorps qui agglutinent les globules rouges à 4 °C) ; elles sont élevées chez 50 % des patients atteints de pneumonie à mycoplasmes. La biochimie hépatique peut être anormale de manière non spécifique ; le dosage des électrolytes sériques peut montrer une hyponatrémie, et le taux d'urée peut être élevé. Des hémocultures sont également indiquées.
- *Sérologie*. Certains micro-organismes, par exemple les mycoplasmes, responsables d'une pneumonie peuvent être identifiés sur la base d'un titre accru d'anticorps IgM mis en évidence par un test d'immunofluorescence, ou sur la base d'une comparaison des titres d'anticorps dans le sang prélevé au début de l'évolution clinique et 10 à 14 jours plus tard. Une multiplication du titre par quatre est significative.
- *Gaz du sang artériel*. Une $P_aO_2 < 8$ kPa ou une augmentation de la P_aCO_2 sont des signes de pneumonie grave.
- L'*urine* est envoyée pour recherche d'antigènes de légionelles et de pneumocoques lorsque les patients ont les signes cliniques suggestifs de pneumonie grave (tableau 11.8).

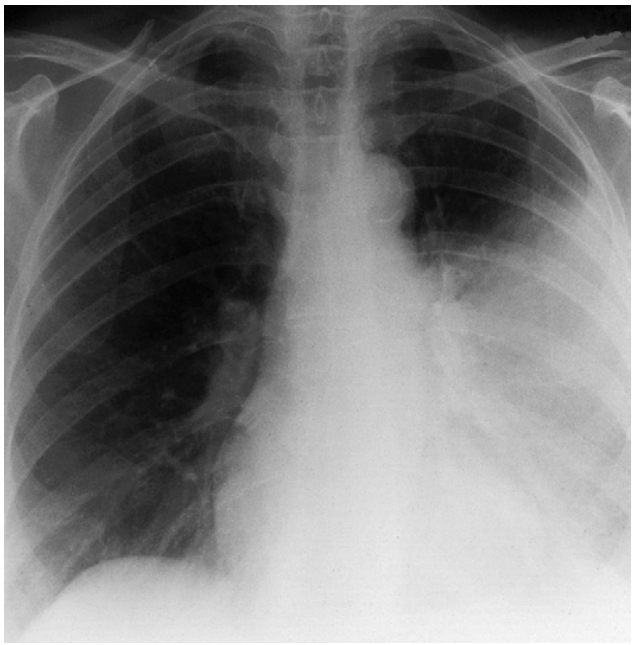


Figure 11.5. Radiographie thoracique montrant une pneumonie lobaire.
L'opacité dans la zone inférieure gauche a des limites floues et ne s'accompagne d'aucune perte de volume ; en effet, on ne constate aucun déplacement du médiastin ou de la trachée. L'opacité est causée par le remplacement de l'air des espaces alvéolaires par du liquide.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel porte sur les affections suivantes : embolie, œdème et hémorragie pulmonaires, carcinome bronchique, pneumopathie d'hypersensibilité et certaines formes aiguës de maladie parenchymateuse diffuse.

Soins

La figure 11.6 résume le traitement antibiotique de la pneumonie communautaire. De plus, la douleur pleurétique nécessite une analgésie, et en cas d'hypoxémie, de l'oxygène humidifié est administré.

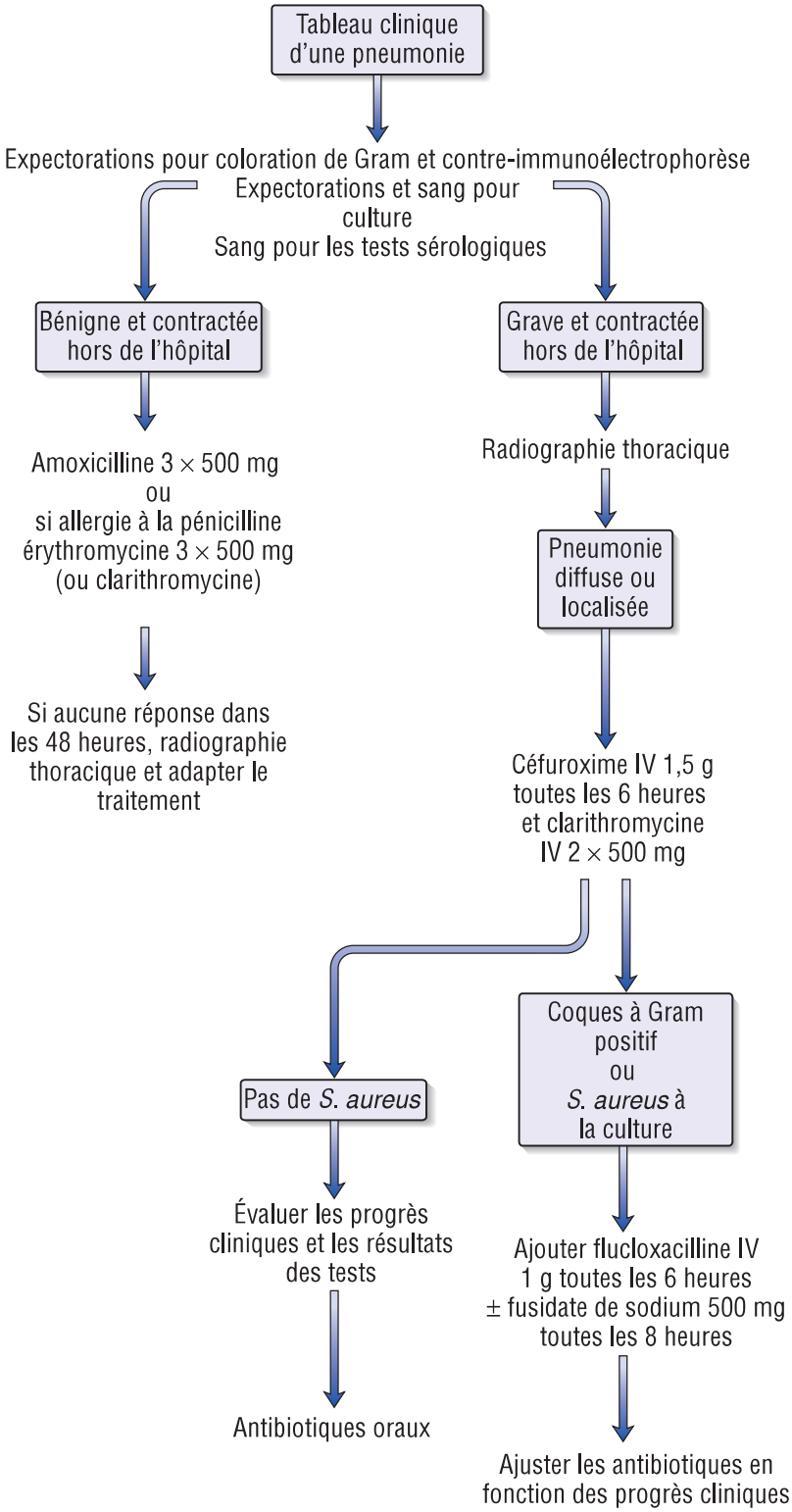


Figure 11.6. Arbre décisionnel pour le traitement des pneumonies communautaires.

- La gravité de la pneumonie est évaluée sur la base des critères énumérés dans le tableau 11.8.
- Les fluoroquinolones, par exemple la ciprofloxacine, sont recommandées pour les personnes intolérantes aux pénicillines ou aux macrolides.
- Une fois les résultats de sensibilité microbiologique connus, des antibiotiques plus spécifiques peuvent être choisis.
- Lorsque le patient est resté apyrexique pendant 24 heures, en l'absence de contre-indication à un traitement oral, l'antibiothérapie intraveineuse peut être remplacée par une administration orale.
- L'antibiothérapie dure habituellement 7 à 10 jours.

Boire beaucoup est recommandé afin d'éviter la déshydratation. La physiothérapie est nécessaire pour encourager et aider le patient à tousser. Pour les patients atteints d'une forme grave, un traitement dans une unité de soins intensifs (USI) devrait être envisagé. Une pneumonie acquise en milieu hospitalier (nosocomiale) est souvent due à une bactérie à Gram négatif et le traitement est le co-amoxiclav, 500 mg trois fois par jour ou, dans les cas plus graves, une céphalosporine de deuxième génération, par exemple la céfuroxime et un aminoside (par exemple la gentamicine). Le métronidazole est ajouté chez les patients à risque d'infection anaérobie, par exemple au cours d'un séjour prolongé en USI ou à la suite d'une aspiration chez un patient comateux. Le traitement antibiotique dans tous les cas est ajusté sur la base des résultats de l'examen microscopique des expectorations et de la culture.

Complications

Les complications d'une pneumonie sont notamment un abcès pulmonaire et un empyème (voir plus loin).

Divers types étiologiques de pneumonie

- *Mycoplasma pneumoniae*. Elle survient surtout chez les jeunes adultes et commence par des céphalées et un syndrome grippal qui précèdent les symptômes thoraciques de 1 à 5 jours. L'auscultation pulmonaire peut être peu informative, et souvent les clichés de radiographie thoracique ne reflètent pas l'état clinique. Le traitement est à base de macrolides, par exemple l'érythromycine, 500 mg quatre fois par jour (ou la clarithromycine ou l'azithromycine) pendant 7 à 10 jours. Les complications extrapulmonaires (myocardite, érythème polymorphe, anémie hémolytique et méningo-encéphalite) dominent parfois le tableau clinique.
- *Haemophilus influenzae*. Cette bactérie est généralement responsable de pneumonie chez les patients atteints de MPOC. Sa symptomatologie ne la différencie pas des autres causes de pneumonie bactérienne. Le traitement est à base d'amoxicilline par voie orale, 500 mg trois fois par jour.
- *Chlamydia*. *Chlamydia pneumoniae* est impliqué dans 4 à 13 % des cas de pneumonie d'origine communautaire. Le patient atteint de pneumonie à *C. psittaci* peut avoir eu un contact avec des oiseaux infectés, en particulier des perroquets. La symptomatologie comporte, outre les malaises généraux, la fièvre et la toux, des douleurs musculaires supportables, mais pouvant se prolonger durant plusieurs mois. Parfois, le tableau clinique est celui d'une méningite, la fièvre s'accompagnant d'une prostration profonde, de photophobie et de raideur de nuque. Le diagnostic de l'infection à *Chlamydia* repose sur l'augmentation du titre sérique des anticorps fixant le complément. Les infections par *C. pneumoniae* et *C. psittaci* se distinguent par des tests d'immunofluorescence spécifiques de chacun des deux types. Le traitement de l'infection par *Chlamydia* repose sur des macrolides ou des tétracyclines.
- *Staphylococcus aureus*. Il ne provoque généralement une pneumonie qu'après une grippe virale ou en cas de septicémie staphylococcique, comme cela se produit parfois chez les toxicomanes par voie intraveineuse ou chez les patients porteurs de cathéters veineux centraux. Il en résulte des zones éparses de consolidation ; elles peuvent se décomposer pour former des abcès qui ressemblent à des kystes sur la radiographie thoracique. Un pneumothorax, un épanchement ou un empyème sont des complications fréquentes, et une septicémie peut se développer, avec des abcès métastatiques dans d'autres organes. Tous les patients atteints de cette forme de pneumonie sont extrêmement malades et le taux de mortalité excède 25 %. Le traitement est l'administration intraveineuse de flucloxacilline.
- *Legionella pneumophila*. Cette pneumonie est contractée par inhalation ou aspiration d'eau infectée par des légionelles. Celles-ci peuvent contaminer des systèmes de distribution d'eau dans les hôtels, les hôpitaux et les lieux de travail, mais peuvent également se présenter de façon sporadique chez les sujets immunodéprimés. Cette pneumonie a tendance à être plus grave que celles causées par la plupart des autres pathogènes responsables de pneumonies communautaires.

Un diagnostic fortement présomptif d'infection par *L. pneumophila* est possible chez la plupart des patients s'ils ont trois des quatre caractéristiques suivantes :

- un syndrome grippal comme prodrome ;
- une toux sèche, de la confusion ou de la diarrhée ;
- une lymphopénie, sans leucocytose marquée ;
- une hyponatrémie.

Le diagnostic repose sur la détection d'antigènes spécifiques dans l'urine ou de la bactérie, par immunofluorescence directe, dans le liquide pleural, les expectorations ou le lavage bronchique. Le traitement est à base de clarithromycine, de ciprofloxacine ou de rifampicine pendant 14 à 21 jours.

- *Pseudomonas aeruginosa*. Ce sont surtout les personnes immunodéprimées et les patients atteints de mucoviscidose qui sont victimes de ce type de pneumonie qui aggrave fortement l'état clinique et augmente la mortalité. Le traitement comprend la ceftazidime par voie intraveineuse, la ciprofloxacine, la tobramycine ou la ticarcilline. La tobramycine inhalée est indiquée chez les patients atteints de FK (ou mucoviscidose ; voir plus haut).
- *Pneumocystis jiroveci*. C'est l'infection opportuniste la plus fréquente chez les patients atteints de sida non traité. Les caractéristiques cliniques et le traitement de cette infection opportuniste parmi d'autres sont décrits au chapitre 2.
- *Pneumonie par aspiration*. L'aspiration du contenu gastrique dans les poumons peut entraîner une pneumonie grave et destructrice en raison de l'effet corrosif de l'acide gastrique (syndrome de Mendelson). En raison de l'anatomie bronchique, le liquide aspiré aboutit habituellement dans le segment postérieur du lobe inférieur droit. Cette pneumonie est associée à des périodes de troubles de la conscience, à une paralysie bulbaire et à des anomalies structurelles telles que des fistules trachéo-œsophagiennes ou des sténoses œsophagiennes. L'infection est souvent due à des anaérobies ; aussi, le traitement doit inclure le métronidazole.

Complications d'une pneumonie : abcès pulmonaire et empyème

Un abcès pulmonaire est la conséquence d'une suppuration localisée qui aboutit à la formation d'une cavité, souvent avec un niveau de liquide visible à la radiographie thoracique. Par empyème, en entend la présence de pus dans la cavité pleurale, habituellement causée par la rupture d'un abcès pulmonaire dans la cavité pleurale ou par une invasion bactérienne à partir d'une pneumonie particulièrement grave.

Un abcès du poumon peut être :

- une complication d'une pneumonie d'aspiration ou d'une pneumonie causée par *S. aureus* ou *Klebsiella pneumoniae* ;
- une conséquence d'obstruction bronchique par une tumeur ou un corps étranger ;
- l'évolution d'emboles septiques provenant de foyers situés ailleurs et liés habituellement à *S. aureus* ;
- secondaire à un infarctus.

Caractéristiques cliniques

Lorsqu'une pneumonie persiste ou s'aggrave, des expectorations abondantes et nauséabondes doivent faire suspecter qu'un abcès pulmonaire s'est formé. En cas d'empyème, le patient est généralement très malade, sa fièvre est élevée ainsi que sa leucocytose neutrophile. La dégradation de l'état général se manifeste par un amaigrissement et de l'hippocratisme.

Examens

Les analyses bactériologiques sont les plus utiles lorsqu'elles portent sur des échantillons obtenus par aspiration transtrachéale, bronchoscopie ou aspiration percutanée transthoracique. La bronchoscopie permet d'exclure un carcinome ou un corps étranger.

Soins

Les antibiotiques sont sélectionnés sur la base de leur efficacité aussi bien contre les bactéries aérobies qu'anaérobies. La céfuroxime et le métronidazole sont administrés par voie intraveineuse

pendant 5 jours ; ils sont suivis d'une cure orale de céfaclor et de métronidazole pendant plusieurs semaines. Les empyèmes doivent être traités aussitôt que possible par l'insertion d'un tube de drainage ou par une résection costale permettant à l'empyème de se vider. Les abcès nécessitent parfois une intervention chirurgicale.

Tuberculose[MDO]

Épidémiologie

À l'échelle mondiale, la tuberculose (TB) est la cause la plus fréquente de décès dus à une seule maladie infectieuse et, dans la plupart des régions du monde, sa prévalence est à la hausse. Les raisons sont principalement l'insuffisance des programmes de contrôle des maladies, la résistance à de nombreux médicaments, l'immunodépression associée à l'infection par le VIH (au cours de laquelle la maladie peut se manifester de manière atypique) et une augmentation rapide, dans la population mondiale, de jeunes adultes, le groupe avec le plus haut taux de mortalité liée à la tuberculose. Au Royaume-Uni, l'incidence de la TB est la plus élevée chez les immigrants asiatiques et antillais, les enfants de ces immigrés, les sans-abri et les personnes infectées par le VIH. Les taux dans la population blanche indigène par ailleurs en bonne santé sont tombés à des niveaux très bas.

Pathologie

L'infection initiale par *M. tuberculosis* est appelée TB primaire et touche habituellement la région supérieure des poumons, produisant une lésion sous-pleurale appelée foyer de Ghon (fig. 11.7). La lésion primaire peut également survenir dans le tractus gastro-intestinal, en particulier dans la région iléocæcale. Le foyer primaire est caractérisé par de l'exsudation et de l'infiltration par des granulocytes neutrophiles. Ceux-ci sont remplacés ensuite par les macrophages qui ingèrent les bacilles et forment des granulomes typiques, comprenant une zone centrale de caséification entourée de cellules épithélioïdes et de cellules géantes de Langhans, toutes deux dérivées des macrophages. Le foyer principal est presque toujours accompagné de lésions caséeuses dans les ganglions lymphatiques régionaux (médiastinaux et cervicaux) ; ensemble, ils constituent le complexe de Ghon. Chez la plupart des gens, la primo-infection et les ganglions lymphatiques guérissent

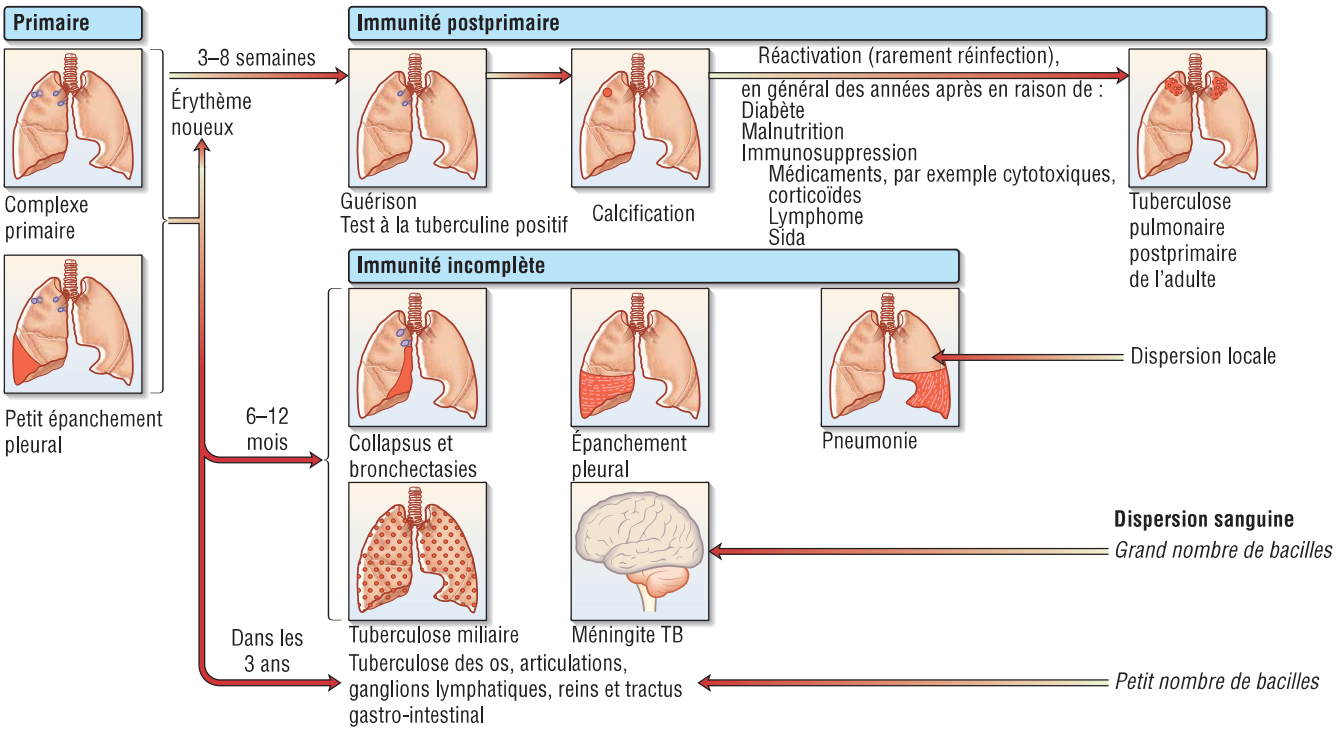


Figure 11.7. Manifestations de la tuberculose primaire et postprimaire.

complètement et se calcifient. Cependant, ils peuvent conserver des bacilles tuberculeux capables de se réactiver en cas de dépression du système immunitaire. Parfois, l'infection primaire dissémine et déclenche une TB miliaire.

La réactivation aboutit à la forme typique de TB postprimaire. Ce terme désigne tous les types de TB qui se développent après les premières semaines de l'infection primaire alors même que l'immunité antimycobactérienne s'est développée. La réinfection après un traitement réussi de la TB est rare, sauf chez les patients immunodéprimés, par exemple les personnes infectées par le VIH.

Caractéristiques cliniques

La TB primaire est habituellement asymptomatique ; parfois, il peut y avoir un érythème noueux (voir chap. 18), un épanchement pleural ou de petits collapsus pulmonaires provoqués par des ganglions hypertrophiés qui compriment une bronche lobaire (fig. 11.7). La TB miliaire est la conséquence d'une dissémination aiguë des bacilles tuberculeux par la circulation sanguine. Chez certains patients, particulièrement les plus âgés, le tableau clinique peut être non spécifique : fièvre d'origine inconnue, perte de poids et quelques symptômes locaux. Parfois, la maladie se manifeste sous forme de méningite et, à des stades ultérieurs, par une hypertrophie hépatique et splénique. Dans les yeux, il peut se former des granulomes choroïdiens, qui apparaissent comme des tuméfactions blanchâtres ou jaunâtres d'un quart plus petites que la papille optique. Le plus souvent, une TB clinique est une réactivation ; les symptômes sont insidieux : malaise, anorexie, amaigrissement, fièvre et toux. Les expectorations sont purulentes, mucoïdes ou tachées de sang. Les sueurs nocturnes sont rares. Souvent, les signes physiques sont absents, mais parfois la maladie se manifeste par une pneumonie ou un épanchement pleural.

La maladie tuberculeuse comme décrite ci-dessus doit être différenciée de l'infection tuberculeuse latente. L'infection implique la présence d'un petit nombre de bacilles tuberculeux ; le test tuberculinique est positif comme en cas de maladie, mais la radiographie thoracique est normale et le patient est asymptomatique.

Examens

Afin de minimiser le risque de transmission à d'autres personnes, on doit isoler les patients suspects de TB pulmonaire jusqu'à ce que l'analyse des expectorations s'avère négative. Seule la culture permet le diagnostic de certitude de la TB. En raison de l'incidence croissante de souches résistantes de *M. tuberculosis*, il faut également obtenir les sensibilités aux antibiotiques.

- La radiographie thoracique montre typiquement des ombres irrégulières ou nodulaires dans les zones supérieures, avec rétraction et fibrose, avec ou sans cavité. En cas de TB miliaire, la radiographie du thorax peut être normale ou montrer des nodules de 1 à 2 mm de diamètre ressemblant à des grains de millet.
- Les expectorations sont colorées par un fluorochrome, l'auramine phénolée, ou par la méthode, moins sensible, de Ziehl-Neelsen (ZN), qui met en évidence les bacilles dont la coloration résiste à l'acide et à l'alcool. La culture des expectorations est plus sensible que la microscopie et permet de tester la sensibilité aux antibiotiques. Les milieux de culture solides (par exemple celui de Löwenstein-Jensen), qui nécessitent 4 à 8 semaines pour que les bacilles puissent être identifiés, sont progressivement remplacés par des milieux liquides (Bactec™), qui fournissent une réponse après 2 à 3 semaines. Le test de sensibilité prend 3 à 4 semaines de plus.
- Une bronchoscopie avec lavage des lobes affectés est utile si des expectorations ne peuvent être recueillies.
- Le diagnostic de TB extrapulmonaire dépend d'un indice élevé de suspicion clinique. On doit toujours s'efforcer d'obtenir des échantillons susceptibles de contenir les bacilles. Cela peut nécessiter une biopsie ganglionnaire ou osseuse, des tests sur l'urine ou sur le liquide d'aspiration du péricarde.
- Une ponction lombaire avec examen du LCR pour la détection de l'infection tuberculeuse est indiquée dans tous les cas de TB miliaire. En effet, la propagation hématogène dans les méninges est fréquente. Par ailleurs, si le LCR s'avère positif, le traitement devra être prolongé.

- Le test cutané à la tuberculine (test de Mantoux) est rarement utile au diagnostic ou à l'exclusion d'une TB active. Il n'est ni sensible ni spécifique.
- Chez les individus sensibilisés à *M. tuberculosis*, les lymphocytes T incubés avec des antigènes du bacille sécrètent de l'interféron-γ. Le dosage de la cytokine dans le sang total permet ainsi le dépistage des porteurs de la mycobactérie.
- Le dépistage du VIH devrait être envisagé si le patient vient d'une région ou d'un milieu à risque de co-infection avec le VIH. La TB est une des maladies qui définissent le sida.

Soins

La TB doit être traitée par des médecins expérimentés travaillant étroitement avec un personnel soignant ou des « visiteurs de santé » spécialistes de la TB. Ces derniers aident les patients à se conformer aux mesures thérapeutiques, essentiellement le respect de la posologie et la continuité de la prescription. En France, tout cas de TB doit être notifié à la Direction régionale des affaires sanitaires et sociales (DRASS) afin que la recherche des contacts et le dépistage puissent être organisés.

Les patients qui sont symptomatiques, dont les expectorations sont positives (les patients dont trois frottis se sont avérés négatifs sont considérés comme non infectieux), les patients hautement infectieux (en particulier en cas de TB multirésistante) et ceux qui probablement n'observeront pas les mesures thérapeutiques doivent d'abord être traités à l'hôpital.

Un traitement comprenant la rifampicine, l'isoniazide, le pyrazinamide et l'éthambutol pendant les 2 premiers mois, puis la rifampicine et l'isoniazide pendant 4 mois est la cure de 6 mois habituelle. Les quatre premiers médicaments doivent être poursuivis pendant plus de 2 mois si les tests de sensibilité sont toujours en suspens. La pyridoxine, 10 mg par jour, réduit le risque de neuropathie périphérique induite par l'isoniazide. En cas de méningite tuberculeuse, le traitement durera 12 mois ; en cas de TB osseuse, il sera de 9 mois. Actuellement, la streptomycine est rarement utilisée ou est considérée comme médicament de deuxième ligne ; par exemple elle peut être ajoutée si le bacille résiste à l'isoniazide. Le tableau 11.9 énumère les effets secondaires les plus graves, mais ceux-ci sont rares. Avec la rifampicine, le taux sérique des transaminases peut augmenter transitoirement, mais sans causer de symptômes ; il ne faut l'arrêter qu'en cas d'hépatite. Les principales causes d'échec du traitement sont des prescriptions médicales incorrectes et le non-respect des instructions par les patients, ce qui risque d'être le cas lorsqu'ils sont vagabonds, alcooliques, sans-abri ou malades mentaux. Pour améliorer l'observance, des cliniques spéciales servent à la supervision de la prise des médicaments, qui a lieu chaque fois devant témoin (traitement directement observé [TDO]). Des repas gratuits et même des paiements en espèces peuvent servir d'incitants.

On parle de résistance à plusieurs médicaments (TB multirésistante ou TB-MR), même si celle-ci se limite à l'isoniazide et à la rifampicine, et de TB ultrarésistante (TB-UR) lorsque le bacille résiste

Tableau 11.9. Effets secondaires des principaux médicaments antituberculeux

Rifampicine	Colore les sécrétions et l'urine en rose
	Puissant inducteur d'enzymes hépatiques – elle accélère la dégradation des autres médicaments
	Augmentation des transaminases hépatiques, hépatite
	Thrombopénie (rare)
Isoniazide	Polyneuropathie (rarement), empêchée par l'administration de pyridoxine
	Réactions allergiques – éruption cutanée et fièvre
	Hépatite
Pyrazinamide	Hépatite – rarement
	Hyperuricémie et goutte
	Éruptions cutanées et arthralgies
Ethambutol	Névrite optique – avant le traitement, tests d'acuité visuelle (échelle de Snellen) et de distinction entre le rouge et le vert. Les patients sont invités à signaler toute altération visuelle durant le traitement quel que soit le défaut, perte de la distinction des couleurs ou de l'acuité

aux médicaments de première ligne et à certains de deuxième ligne. Ces TB-MR et TB-UR suscitent une inquiétude croissante à l'échelle mondiale. Elles surviennent principalement chez les patients infectés par le VIH, qui peuvent alors transmettre l'infection au personnel de santé et à d'autres patients. Le traitement de la TB-MR et de la TB-UR est difficile ; il utilise une combinaison d'antibiotiques, notamment la capréomycine, la clarithromycine, l'azithromycine et la ciprofloxacine, auxquelles le bacille est sensible pour un maximum de 2 ans.

Prévention et chimioprophylaxie

Les personnes ayant été en contact étroit avec le patient doivent être examinées et les signes de la maladie seront recherchés par une radiographie pulmonaire, par un test de Mantoux (positif si la zone d'induration ≥ 10 mm 72 heures après l'injection intradermique de tuberculine) ou par le dosage de l'interféron-γ dans le sang entier. Le traitement antituberculeux est prescrit si la radiographie thoracique montre des signes de la maladie ou si le test de Mantoux, négatif au départ, est devenu positif 6 semaines plus tard. Chez les adultes, un test tuberculinique positif initial avec une radiographie thoracique normale n'est habituellement pas considéré comme signe de maladie.

La vaccination par le BCG (bacille Calmette-Guérin) réduit le risque de tuberculose. Il s'agit d'une souche bovine de *M. tuberculosis* qui a perdu sa virulence après sa culture durant de nombreuses années. La vaccination induit une immunité cellulaire et un test de Mantoux positif. En France, la vaccination BCG n'est plus obligatoire, sauf chez les enfants à risque, c'est-à-dire vivant dans des zones à forte population immigrante, chez les nouveaux immigrants provenant de pays à forte prévalence de TB et non vaccinés, chez les personnes à risque professionnel de TB (personnel soignant, vétérinaires, personnel de prison) et chez les personnes ayant été en contact avec des cas connus. Dans les pays en développement où la TB est plus fréquente, toutes les personnes devraient être vaccinées par le BCG.

Le test tuberculinique servant à la détection d'une infection latente est une composante essentielle de la lutte contre la TB ; il identifie les personnes à risque élevé de développer une maladie clinique. Les groupes à haut risque incluent les immigrants récents provenant de pays à forte prévalence, les utilisateurs de drogues injectables et les patients infectés par le VIH. Les patients atteints de TB identifiée par le test tuberculinique sont généralement traités par un médicament pendant 6 mois (chimioprophylaxie) pour prévenir le développement de la maladie.

Les patients dont la radiographie thoracique montre des images compatibles avec une TB antérieure et qui vont recevoir un traitement immunosuppresseur doivent également être soumis à une chimioprophylaxie à l'isoniazide.

Pneumopathies infiltrantes diffuses (PID)

Les PID constituent un groupe hétérogène de maladies caractérisées par des lésions inflammatoires, diffuses et bilatérales, pouvant évoluer vers une fibrose pulmonaire (fig. 11.8). Le processus implique non seulement l'espace interstitiel, mais aussi les alvéoles, les bronchioles et les vaisseaux sanguins. Au plan clinique, radiologique ou fonctionnel, ces maladies partagent des caractéristiques semblables. Elles se manifestent par de l'essoufflement à l'effort, une toux non productive persistante, une radiographie thoracique anormale (infiltrats pulmonaires diffus bilatéraux), ces symptômes pouvant être associés ou non à une autre maladie, par exemple une connectivite. La symptomatologie d'une infection, d'un cancer ou d'un œdème pulmonaire peut ressembler à celle d'une PID.

Maladie pulmonaire granulomateuse

Un granulome est une masse ou un nodule de tissu inflammatoire chronique constitué par des macrophages et des histiocytes réagissant à un antigène faiblement soluble ou irritant. Il est caractérisé par la présence de cellules géantes multinucléées et de cellules épithélioïdes. La sarcoïdose est la cause la plus fréquente de granulomes pulmonaires.

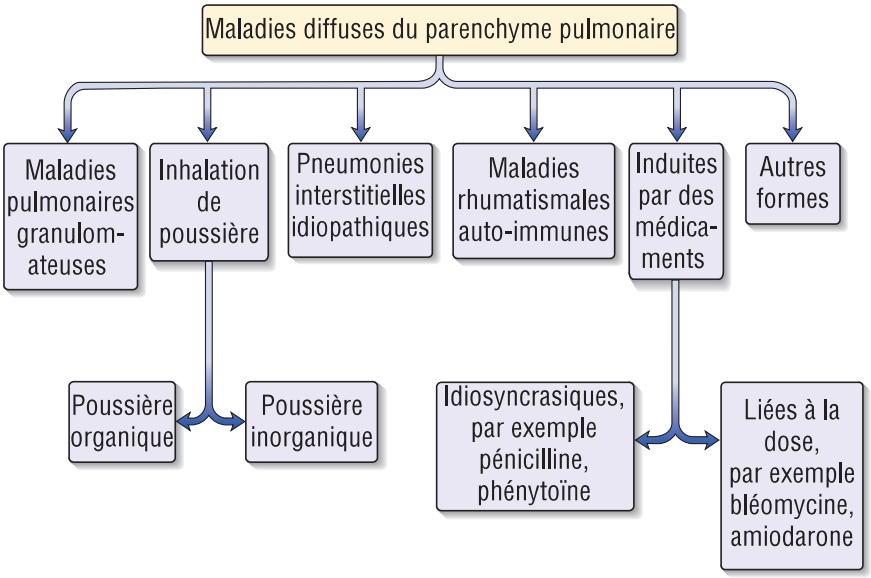


Fig 11.8. Causes des maladies diffuses du parenchyme pulmonaire.

Sarcoïdose

La sarcoïdose est une affection granulomateuse multisystémique d'étiologie inconnue touchant généralement les adultes jeunes ou d'âge moyen. Elle se manifeste habituellement par une adénopathie hilaire bilatérale et/ou des infiltrations pulmonaires, et des lésions cutanées ou oculaires. Dans environ la moitié des cas, la maladie est détectée par une radiographie thoracique de routine chez une personne asymptomatique.

Épidémiologie

La sarcoïdose se produit dans tous les groupes ethniques, mais est rare au Japon. L'évolution de la maladie est plus grave chez les noirs africains que chez les blancs.

Immunopathologie

- Le granulome sarcoïde typique, non caséeux au contraire du granulome de la TB, est fait d'une accumulation de cellules épithélioïdes, de macrophages et de lymphocytes T.
- L'immunité cellulaire est déprimée, comme le montre la diminution de réactivité à des antigènes comme la tuberculine et *Candida albicans*. À la suite de la séquestration des lymphocytes dans les poumons, le nombre de lymphocytes circulants est réduit, cette lymphopénie portant surtout sur les lymphocytes T, la proportion de B étant légèrement augmentée.
- Dans le lavage bronchoalvéolaire, on trouve un nombre accru de cellules, surtout de lymphocytes T auxiliaires CD4.
- Avant la formation des granulomes, les biopsies transbronchiques montrent une infiltration des parois alvéolaires et des espaces interstitiels par des cellules mononucléées.

Caractéristiques cliniques

La sarcoïdose peut toucher n'importe quel organe, mais les poumons, la peau et les yeux sont plus souvent atteints (tableau 11.10). La maladie pulmonaire se manifeste par une toux non productive, de l'essoufflement et parfois une respiration sifflante. L'infiltration pulmonaire peut prédominer et, chez une minorité de patients, la fibrose progressive aboutit à une augmentation de la dyspnée à l'effort, à un cœur pulmonaire et à la mort. L'auscultation pulmonaire est normale ou révèle quelques râles crépitants, particulièrement en avant. L'hippocratisme digital est rare et, s'il est présent, d'autres diagnostics devraient être envisagés, par exemple d'autres causes de fibrose pulmonaire, une tuberculose ou un cancer. Le syndrome de Löfgren est constitué de la triade : érythème noueux (voir chap. 18), arthralgie et adénopathies hilaires bilatérales à la radiographie thoracique (voir plus loin) ; il est en général de pronostic favorable. Une sarcoïdose asymptomatique peut être détectée à l'occasion d'une radiographie thoracique effectuée pour d'autres raisons. De nombreux patients se plaignent de fatigue intense.

Tableau 11.10. Tableau clinique de la sarcoïdose

Système	Symptômes et signes
Pulmonaire	Toux, essoufflement, respiration sifflante, râles crépitants à l'auscultation
Cutané	Érythème noueux, lésions maculopapuleuses cireuses, lupus pernio (infiltration nasale allant du rouge au bleu), infiltration des cicatrices par des granulomes
Oculaire	Uvéite antérieure et postérieure, nodules conjonctivaux, hypertrophie des glandes lacrymales, fièvre uvéoparotidienne (syndrome de Heerfordt : uvéite, avec hypertrophie de la parotide et paralysie du nerf facial)
Squelettique	Arthralgies, kystes osseux
Métabolique	Hypercalcémie (les macrophages de la sarcoïdose produisent la 1,25-dihydroxyvitamine D)
Hépatique	Hépatite granulomateuse, hépatosplénomégalie
Neurologique	Inflammation méningée, convulsions, lésions de masse, infiltration hypothalamo-pituitaire, neuropathie sensorimotrice diffuse, mononeuropathie
Cardiaque	Rarement : arythmies ventriculaires, troubles de conduction, cardiomyopathie avec insuffisance cardiaque

Examens

Le diagnostic repose sur le tableau clinique, l'exclusion des maladies se manifestant de la même manière (voir « Diagnostic différentiel »), et si possible, sur une biopsie pour examen histologique. Les sites habituels de biopsie sont des ganglions hypertrophiés et des lésions cutanées, mais il faut parfois recourir à une bronchoscopie avec prélèvement transbronchique.

- La radiographie thoracique sert à la stadification de la maladie. La TDM thoracique à haute résolution permet une meilleure évaluation de l'atteinte pulmonaire et l'identification des adénopathies pouvant être biopsiées.
- Les tests de fonction pulmonaire permettent l'évaluation de la gravité de la maladie et de la réponse au traitement. Les patients avec une infiltration pulmonaire ont une insuffisance pulmonaire restrictive qui se manifeste par une diminution de la capacité pulmonaire totale, du VEMS, de la CVF et des transferts gazeux.
- Analyses du sang : un hémogramme complet, la biochimie hépatique et les dosages sériques de créatinine et de calcium permettent la détection d'anomalies et de l'implication de certains organes. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) dans le sérum est augmentée chez la plupart des patients, mais la sensibilité et la spécificité de ce test sont limitées et, dans le suivi de la maladie, il ne fournit pas d'informations supplémentaires utiles.
- Le test à la tuberculine est négatif chez 80 % des patients. Il est intéressant, mais n'a pas de valeur diagnostique.

Diagnostic différentiel

Des adénopathies hilaires bilatérales peuvent également être dues à :

- un lymphome ;
- une TB pulmonaire ;
- un carcinome bronchique avec propagation secondaire.

L'association d'une lymphadénopathie hilaire bilatérale symétrique à un érythème noueux ne s'observe que dans la sarcoïdose. Des granulomes non caséeux se développent également en cas de lymphome, d'infection fongique, de TB (dont certaines peuvent être caséeuses) ainsi qu'en réaction à des corps étrangers et à une exposition professionnelle au béryllium.

Soins

La lymphadénopathie hilaire sans aucune indication de l'implication du parenchyme pulmonaire à la radiographie thoracique ou aux tests fonctionnels ne nécessite pas de traitement. La plupart des patients (± 60 %) guérissent spontanément dans les 2 ans.

En cas d'infiltrat ou de tests fonctionnels perturbés persistant pendant 6 mois après le diagnostic, le traitement est de 30 mg de prednisolone par jour pendant 6 semaines, puis de 15 mg tous les 2 jours durant 6 à 12 mois. D'autres indications pour le traitement aux corticoïdes sont l'hypercalcémie, une atteinte neurologique ou myocar-

dique. En cas de lésions oculaires, dans certains cas, on recourt à des corticoïdes topiques. Les agents d'épargne des corticoïdes, comme le méthotrexate, l'azathioprine ou le cyclophosphamide, sont parfois prescrits aux patients nécessitant des corticoïdes à long terme pour le contrôle de leur maladie.

Pronostic

Chez les patients d'origine africaine, le taux de mortalité peut atteindre 10 %, mais il est inférieur à 5 % chez les Caucasiens. La mort est principalement due à l'insuffisance respiratoire ou à des lésions rénales causées par l'hypercalciurie.

Maladie pulmonaire granulomateuse avec vasculite

On distingue deux groupes principaux :

- les vasculites pulmonaires associées à des maladies rhumatismales auto-immunes primaires, dont la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé et la sclérodermie (voir chap. 7) ;
- les vasculites avec anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA), notamment le syndrome de Churg-Strauss (voir chap. 7), la polyangéite microscopique (voir chap. 7) et la granulomatose de Wegener.

La granulomatose de Wegener est une vasculite d'étiologie inconnue caractérisée par des lésions touchant les voies respiratoires supérieures, les poumons et les reins. La maladie commence souvent par une rhinorrhée, avec ensuite des ulcérations de la muqueuse nasale, de la toux, des hémoptysies et des douleurs pleurétiques. La radiographie thoracique montre des masses nodulaires ou des infiltrats pulmonaires avec cavitation qui, souvent, ont un caractère migratoire. Dans 90 % des cas de maladie active, les ANCA sont positifs, et leur dosage est utile pour le diagnostic ainsi que pour le suivi de l'activité de la maladie et de la réponse au traitement. Les altérations histologiques les plus typiques sont observées dans les reins, où elles se manifestent par une glomérulonéphrite microvasculaire nécrosante. Le traitement est à base de cyclophosphamide ; le rituximab est également utilisé.

Pneumonies interstitielles idiopathiques

Ce groupe représente environ 40 % des cas de maladie pulmonaire parenchymateuse diffuse et, comme leur nom l'indique, aucune cause sous-jacente n'a été identifiée. La fibrose pulmonaire idiopathique (anciennement appelée alvéolite fibrosante cryptogénique) est le type le plus courant. D'autres types sont la pneumonie interstitielle non spécifique, la pneumonie organisée cryptogénique, la pneumonie interstitielle aiguë, la pneumonie interstitielle desquamative et la bronchiolite respiratoire.

Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

L'interstitium est parsemé de zones de fibrose, l'inflammation est minime ou absente, alors que les fibroblastes prolifèrent rapidement tout en produisant du collagène. L'affection se manifeste habituellement à la fin de la soixantaine ; elle est plus fréquente chez l'homme.

Caractéristiques cliniques

Les symptômes sont un essoufflement progressif et une toux non productive. La maladie aboutit à une insuffisance respiratoire, à de l'hypertension pulmonaire et au cœur pulmonaire. L'hippocratisme digital s'observe dans deux tiers des cas, et des râles crépitants sont perçus à l'auscultation des bases. Il existe une forme aiguë et rare appelée syndrome de Hamman-Rich.

Examens

- À la radiographie, les poumons ont un aspect de verre dépoli, qui évolue vers une image fibrotique aboutissant à des structures en nids d'abeilles. Ces changements sont plus importants dans les bases.
- La TDM à haute résolution est la technique d'imagerie la plus sensible ; elle montre des opacités linéaires irrégulières bilatérales et des images en nids d'abeilles.
- Les résultats des tests de fonction respiratoire sont ceux d'une maladie restrictive (voir plus haut « Examens en cas de maladie respiratoire »), avec des volumes pulmonaires réduits et des transferts gazeux altérés.

- L'analyse des gaz du sang montre une hypoxémie avec une P_aCO_2 normale.
- Chez un tiers des patients, on trouve des auto-anticorps, comme le facteur antinucléaire et le facteur rhumatoïde.
- Chez certains patients, la confirmation histologique est nécessaire. Une biopsie pulmonaire transbronchique fournit rarement le diagnostic, mais peut exclure d'autres affections qui se présentent de la même façon, par exemple la sarcoïdose. Une biopsie pulmonaire sous thoracoscopie vidéo-assistée permet un prélèvement plus grand, ce qui facilite le diagnostic histologique.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel porte sur d'autres causes de maladies parenchymateuses diffuses (fig. 11.8). Une anamnèse détaillée, notamment quant à l'exposition professionnelle (passée et actuelle) et à la prise de médicaments, est nécessaire pour que les autres causes de fibrose pulmonaire puissent être exclues.

Traitement

De fortes doses de prednisolone sont utilisées (30 mg par jour); l'azathioprine et le cyclophosphamide peuvent aussi être essayés. La transplantation d'un seul poumon est désormais un traitement établi pour certaines personnes.

Pronostic

Sans transplantation pulmonaire, la médiane de survie est d'environ 5 ans.

Pneumopathie par hypersensibilité

Cette affection, jadis appelée alvéolite allergique extrinsèque, se caractérise par une réaction inflammatoire diffuse et généralisée dans les alvéoles et les petites voies respiratoires pulmonaires; elle fait suite à l'inhalation de poussières organiques (tableau 11.11). Le poumon de fermier est la forme la plus courante; cette affection touche jusqu'à 1 personne sur 10 dans les milieux agricoles de régions humides et pauvres à travers le monde.

Caractéristiques cliniques

L'exposition à l'antigène causal déclenche un syndrome grippal avec fièvre, toux et essoufflement. L'examen physique montre une tachypnée, et l'auscultation révèle, à la fin de l'inspiration, des râles crépitants grossiers et des sifflements. Une exposition continue aboutit à une maladie chronique avec perte de poids, dyspnée d'effort, toux et les conséquences de la fibrose pulmonaire.

Examens

- La radiographie thoracique montre d'abord des nodules cotonneux puis des stries, en particulier dans les zones supérieures.

Tableau 11.11. Quelques causes de pneumopathie d'hypersensibilité

Maladie	Circonstances	Antigènes
Poumon de fermier	Manipulation de foin moisi ou d'autres produits végétaux	*Micropolyspora faeni*
Poumon des éleveurs d'oiseaux	Colombophiles, nettoyage de pigeonniers ou de cages de perruches	Protéines présentes dans les plumes et les excréments
Poumon des ouvriers du malt	Retourner l'orge en germination	*Aspergillus clavatus*
Fièvre des humidificateurs	Systèmes d'humidification contaminés dans les climatiseurs ou les humidificateurs	Diverses bactéries ou amibes
Maladie des champignonnistes	Retourner le compost pour champignons	Actinomycètes thermophiles
Maladie des fromagers ou des laveurs de fromage	Fromage moisi	*Penicillium casei* *Aspergillus clavatus*
Poumon des vignerons	Moisissures sur les raisins	Botrytis

- La TDM haute résolution montre des changements réticulaires et nodulaires avec une opacité de type verre dépoli.
- Dans les cas aigus, l'hémogramme révèle une hyperleucocytose.
- Les résultats des tests de fonction pulmonaire sont de type restrictif et les transferts gazeux sont diminués.
- Des anticorps précipitant les antigènes en cause sont présents dans le sérum ; ce sont des signes d'exposition mais non de maladie.
- Le liquide de lavage bronchoalvéolaire contient un nombre accru de lymphocytes T et de polynucléaires.

Soins

Avant tout, le patient doit éviter, si possible, l'exposition à l'antigène. À un stade précoce, la prednisolone à fortes doses (30 à 60 mg par jour) peut être nécessaire pour faire régresser la maladie.

Autres types de maladies pulmonaires diffuses

Des hémorragies intrapulmonaires peuvent produire des infiltrats diffus visibles à la radiographie thoracique. Dans le syndrome de Goodpasture, des anticorps sont dirigés contre la membrane basale des reins et des poumons. La toux, les hémoptysies et la fatigue précèdent une glomérulonéphrite aiguë. Le traitement est habituellement à base de corticoïdes. Une hémorragie alvéolaire diffuse est similaire, mais tend à survenir chez les enfants ; les reins sont moins souvent impliqués et l'on ne trouve pas d'anticorps antimembrane basale. D'autres causes plus rares de maladie pulmonaire parenchymateuse diffuse sont l'histiocytose à cellules de Langerhans et la protéinose alvéolaire pulmonaire.

Maladies pulmonaires professionnelles

L'exposition professionnelle aux poussières, aux gaz, à certaines vapeurs et fumées peut conduire aux types suivants de maladie pulmonaire.

- une bronchite aiguë et un œdème pulmonaire pouvant être causés par des irritants tels que le dioxyde de soufre, le chlore, l'ammoniaque ou des oxydes d'azote ;
- une fibrose pulmonaire qui peut se développer à la suite de l'inhalation de poussières minérales, par exemple de charbon, de silice, d'amiante, de fer et d'étain ;
- l'asthme professionnel – c'est la maladie pulmonaire industrielle la plus fréquente dans le monde développé ;
- les pneumopathies d'hypersensibilité ;
- le carcinome bronchique dû à l'amiante, aux hydrocarbures polycycliques et au radon des mines.

Pneumoconiose des mineurs de charbon

Les petites particules de charbon échappent aux mécanismes d'élimination normale des voies respiratoires ; elles ne sont ni piégées dans le nez, ni évacuées par le système de clairance mucociliaire, ni détruites par les macrophages alvéolaires. Elles peuvent donc atteindre les acini et y déclencher une inflammation suivie de fibrose. Une amélioration des conditions de travail et la diminution de l'industrie du charbon ont réduit considérablement le nombre de cas de pneumoconiose. À la radiographie thoracique, une pneumoconiose simple se manifeste par de petits nodules pulmonaires ; on discute encore quant à savoir si cela a un quelconque effet sur la fonction respiratoire et les symptômes. Cependant, l'exposition continue conduit à une fibrose massive caractérisée par de grandes masses fibreuses (1 à 10 cm), principalement dans les lobes supérieurs. Contrairement à la pneumoconiose simple, la maladie peut continuer à s'aggraver après la fin de l'exposition à la poussière de charbon. Les symptômes sont l'essoufflement et la toux, qui produit des expectorations noirâtres. La maladie aboutit finalement à l'insuffisance respiratoire. Il n'existe aucun traitement spécifique ; il faut bien sûr éviter toute nouvelle exposition. En France, certaines pneumoconioses sont reconnues au titre des maladies professionnelles et les patients peuvent être indemnisés (NdT).

Asbestose

L'amiante, ou asbeste, est un mélange de silicates fibreux qui ont des propriétés communes de résistance à la chaleur, aux acides et alcalins, d'où leur utilisation répandue à une certaine époque. L'amiante blanc ou chrysotile constitue 90 % de la production mondiale et est moins fibrosante que les autres formes, la crocidolite (amiante bleu) et l'amosite (amiante brun). La plupart des gens souffrant de maladies pulmonaires liées à l'amiante ont des antécédents évidents d'exposition professionnelle; ils ont participé par exemple à des travaux d'isolation (maçons, plombiers et électriciens) ou dans des chantiers navals. Les maladies causées par l'amiante (tableau 11.12) ont toutes une longue période de latence (20 à 40 ans) entre exposition et maladie. Leur diagnostic est posé sur la base des antécédents et des aspects typiques de la radiographie thoracique. La TDM à haute résolution, les tests de fonction pulmonaire et une biopsie pleurale sont parfois nécessaires.

Cancer du poumon

Épidémiologie

Le carcinome bronchique représente 95 % des tumeurs pulmonaires primitives, le reste étant des tumeurs bénignes et des types plus rares de cancer, par exemple le carcinome à cellules alvéolaires. Le carcinome bronchique est la tumeur maligne la plus fréquente dans le monde occidental; en Europe, il est la troisième cause la plus fréquente de décès après les maladies cardiaques et les pneumonies. Le rapport entre hommes et femmes est de 3/1. Cependant, l'augmentation de la mortalité s'est stabilisée chez les hommes, mais continue à augmenter chez les femmes.

Étiologie

Le tabagisme est de loin le facteur étiologique le plus commun, mais à tabagisme égal, l'incidence est plus élevée dans les zones urbaines que dans les zones rurales. Le tabagisme passif, l'exposition

Tableau 11.12. Effets de l'amiante sur le poumon

Maladie	Pathologie et caractéristiques cliniques
Corps asbestosiques	Pas de symptômes ou d'altération de la fonction pulmonaire
	Sert seulement comme marqueur de l'exposition
Plaques pleurales	Plaques fibreuses sur la plèvre pariétale et diaphragmatique
	Généralement, ne produisent pas de symptômes
Epanchement pleural	Biopsie pleurale souvent nécessaire pour l'exclusion d'un épanchement néoplasique
	Douleur pleurétique et dyspnée
Épaississement pleural diffus*	Epaississement de la plèvre viscérale et pariétale Dyspnée d'effort et altération restrictive de la ventilation
Mésothéliome*	Tumeurs des cellules mésothéliales de la plèvre, du péritoine et du péricarde
	Se manifeste souvent par une douleur thoracique sourde, diffuse, progressive et un épanchement pleural
	Le traitement est de la chimiothérapie ou les procédés de réduction tumorale. Le pronostic est mauvais
Asbestose*	Essoufflement, hippocratisme digital, râles crépitants inspiratoires bilatéraux
	Les tests de fonction pulmonaire montrent un trouble ventilatoire restrictif
Cancer du poumon, souvent adénocarcinome*	Le tableau clinique et le traitement sont ceux du cancer du poumon (voir le texte)

* Les maladies indiquées donnent droit à une indemnisation. En France, on peut s'adresser à l'Association nationale de défense des victimes de l'amiante (ANDEVA).

à l'amiante ainsi que le contact éventuel avec l'arsenic, le chrome, les oxydes de fer et les produits de combustion du charbon sont d'autres facteurs de risque.

Anatomopathologie

L'anatomopathologie distingue globalement deux types principaux de cancer : ceux à petites cellules et ceux dits non à petites cellules (tableau 11.13).

Caractéristiques cliniques

- *Effets locaux de la tumeur dans une bronche.* Les symptômes typiques sont : toux, douleurs thoraciques, hémoptysies et essoufflement.

Tableau 11.13. Types de carcinome bronchique (% de tous les cancers pulmonaires)

Type cellulaire	Caractéristiques
Non à petites cellules	
Épidermoïde (40 %)	La plupart se manifestent comme des lésions obstructives conduisant à des infections
	Parfois, il se forme une cavité
	Dissémination locale fréquente
	Des métastases généralisées apparaissent tardivement
À grandes cellules (25 %)	Tumeurs peu différenciées
	Métastasent tôt
Adénocarcinome (10 %)	Cancer pulmonaire le plus fréquemment associé à l'exposition à l'amiante
	Proportionnellement plus fréquent chez les non-fumeurs
	Survient généralement en périphérie
	Métastases locales et à distance
À petites cellules (20–30 %)	Dérivent de cellules endocrines (cellules Kulchitsky)
	Sécrètent des hormones polypeptidiques (tableau 11.14)
	Développement précoce de métastases généralisées
	Répondent à la chimiothérapie. Mauvais pronostic

- *Propagation intrathoracique.* La tumeur peut envahir directement la plèvre et les côtes, causant de la douleur et des fractures osseuses. L'implication du plexus brachial provoque des douleurs dans l'épaule et la face interne du bras (tumeur de Pancoast) ; la propagation au ganglion sympathique provoque le syndrome de Claude Bernard-Horner (voir chap. 17), et la propagation au nerf laryngé récurrent gauche provoque un enrouement et une toux dite « bovine ». En outre, la tumeur peut impliquer directement l'œsophage, le cœur ou la veine cave supérieure en provoquant ainsi un œdème du membre supérieur, la congestion du visage et la distension des veines du cou.
- *Maladie métastatique.* Les métastases sont le plus souvent osseuses et cérébrales. Dans le premier cas, elles se manifestent par des douleurs et, parfois, une compression de la moelle épinière ; dans le second, elles occasionnent des changements de personnalité, de l'épilepsie et des troubles neurologiques focaux.
- *Manifestations non métastatiques.* En dehors de l'hippocratisme digital, elles sont rares (tableau 11.14) et non spécifiques : malaise général, léthargie et perte de poids. L'examen thoracique ne révèle parfois que des adénopathies, un épanchement pleural, un collapsus ou une pneumonie lobaire non résolue.

Examens

Les objectifs sont la confirmation du diagnostic, l'identification du type histologique et l'évaluation de l'extension de la tumeur comme guide thérapeutique.

- *Confirmer le diagnostic.* Lorsqu'un cancer du poumon s'est manifesté cliniquement, la radiographie thoracique est généralement anormale. La tumeur apparaît souvent comme un foyer rond avec un bord pelucheux ou épineux. La radiographie peut également montrer une cavitation de la tumeur, un collapsus lobaire, un épanchement pleural ou une pneumonie secondaire. La propagation par les canaux lymphatiques donne lieu à une lymphangite carcinomateuse, qui se manifeste par des stries s'étirant dans tout le poumon. Une minorité de tumeurs reste confinée aux voies respiratoires centrales et au médiastin, sans changement

Tableau 11.14. Manifestations extrapulmonaires non métastatiques du carcinome bronchique

Endocriniennes	Sécrétion ectopique : – d'ACTH causant le syndrome de Cushing – d'ADH provoquant une hyponatrémie par dilution – d'une molécule de type PTH provoquant une hypercalcémie – d'HCG ou d'hormones apparentées inductrices de gynécomastie
Neurologiques	Dégénérescence cérébelleuse
	Myopathie, polyneuropathies
	Syndrome myasthénique (syndrome de Lambert-Eaton)
Vasculaires/hématologiques (rares)	Thrombophlébite migratrice
	Endocardite thrombotique non bactérienne
	Coagulation intravasculaire disséminée
	Anémie
Squelettiques	Hippocratisme
	Ostéoarthropathie pulmonaire hypertrophique (hippocratisme, douleurs dans les poignets et les chevilles)
Cutanées (rare)	Dermatomyosite
	Acanthosis nigricans (épaississements cutanés pigmentés dans les aisselles ou les plis inguinaux)
	Zona

évident sur la radiographie thoracique. Aussi, chez un patient suspect, par exemple un fumeur avec hémoptysie, il faudra pratiquer une bronchoscopie ou une TDM.

- *Déterminer le type histologique.* Un cytologiste recherche les cellules malignes dans les expectorations ainsi que dans le liquide de lavage bronchique obtenu par bronchoscopie, qui sert également au prélèvement de biopsies pour examen histologique. En cas de lésions périphériques, on recourt à une aspiration transthoracique à l'aiguille fine guidée par radiographie ou TDM.
- *Évaluer l'extension de la tumeur.* Si la bronchoscopie montre une implication des deux premiers centimètres de l'une des deux bronches principales ou du nerf laryngé récurrent (parésie des cordes vocales), la résection chirurgicale est impossible. Pour les patients considérés comme opérables, une TDM permettra l'évaluation des extensions éventuelles dans le médiastin, le foie et les glandes surrénales. La tomographie par émission de positons (TEP) est l'examen de choix pour la confirmation ou l'exclusion des métastases ganglionnaires intrathoraciques ; lorsqu'elle est disponible, elle convient particulièrement à l'évaluation du caractère opérable du patient.
- *Évaluer la capacité du patient de supporter une opération majeure.* L'intervention sera décidée non seulement sur l'extension de la tumeur, mais aussi sur l'état général du patient et les résultats de ses tests de fonction respiratoire.

Traitement

Le traitement du cancer du poumon, qui comporte plusieurs procédés différents, doit être planifié par une équipe pluridisciplinaire.

Cancer du poumon non à petites cellules

- Dans ce type de cancer, la chirurgie peut être curative. La chimiothérapie néoadjuvante peut rétrograder la tumeur à un stade inférieur de gravité et la rendre ainsi opérable. La chimiothérapie et la radiothérapie postopératoires améliorent la survie.
- Si la chirurgie est contre-indiquée, la radiothérapie à haute dose peut donner de bons résultats

chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde localisé. Les complications sont une pneumopathie radique et une fibrose. La radiothérapie palliative est efficace contre les douleurs osseuses, les hémoptysies et l'obstruction de la veine cave supérieure (voir chap. 6).

- En cas de maladie avancée, la chimiothérapie améliore la médiane de survie de 6 à 10 mois.

Cancer du poumon à petites cellules

Si la tumeur est confinée à un seul champ anatomique pouvant être irradié, la radiothérapie combinée avec la chimiothérapie permet une survie à 5 ans de 25 %.

En cas de maladie étendue, la médiane de survie sous chimiothérapie est de 9 à 13 mois, 20 % des patients vivant encore après 2 ans.

Traitements symptomatiques

Des traitements locaux comme le traitement endoscopique au laser, l'irradiation endobronchique et le recours à une endoprothèse bronchique servent à traiter les symptômes pénibles résultant du rétrécissement des voies respiratoires. Un épanchement pleural malin doit être aspiré complètement et un agent sclérosant (par exemple la tétracycline ou la bléomycine) instillé dans la cavité pleurale. En phase terminale, les soins infirmiers et médicaux visent à maintenir la qualité de vie et surtout à lutter contrer la douleur, notamment par le recours aux opiacés oraux ou intraveineux, associés à des laxatifs préventifs de la constipation et à la prednisolone pour stimuler l'appétit.

Diagnostic différentiel

Dans la plupart des cas, le diagnostic est évident, mais il faut pouvoir différencier les divers types de nodules solitaires détectés à la radiographie thoracique (tableau 11.3).

Tumeurs métastatiques dans le poumon

Les métastases pulmonaires sont fréquentes, apparaissant habituellement comme des foyers ronds de 1,5 à 3 cm. Les sites d'origine les plus communs sont les reins, la prostate, les seins, les os, le tractus gastro-intestinal, le col utérin ou les ovaires.

Maladies ou lésions de la paroi thoracique et de la plèvre

Fractures des côtes

Les fractures de côtes sont causées par un traumatisme, la toux, l'ostéoporose ou sont secondaires à une maladie osseuse métastatique. La douleur limite l'expansion thoracique ainsi que la toux, ce qui peut prédisposer à une pneumonie. Des radiographies latérale et oblique peuvent révéler une fracture non visible sur un cliché de face. Le traitement consiste en une analgésie orale, une infiltration locale ou un bloc du nerf intercostal. Plusieurs fractures costales peuvent causer à l'inspiration un mouvement paradoxal d'une partie de la paroi thoracique et rendre la ventilation inefficace ; une ventilation à pression positive intermittente peut être nécessaire.

Cyphose et scoliose de la colonne vertébrale

Par cyphose, on entend une inclinaison de la colonne thoracique (bosse dorsale) qui peut être congénitale ou secondaire à l'ostéoporose ou à des fractures vertébrales. La scoliose est une déviation latérale de la colonne vertébrale, qui prend la forme d'un s ; elle peut aussi être congénitale ou être secondaire à une maladie neuromusculaire, par exemple un spina bifida. La cyphoscoliose est une combinaison de cyphose et de scoliose. En cas de déformation importante, la capacité pulmonaire peut être réduite et une correction chirurgicale doit alors être envisagée. L'insuffisance respiratoire peut être soulagée par une ventilation intermittente à pression positive à travers un masque nasal bien ajusté.

Pleurésie

L'inflammation de la plèvre sans épanchement cause des douleurs vives et localisées, aggravées à l'inspiration profonde, par la toux et les mouvements de flexion ou de torsion. Les causes courantes

sont une pneumonie, un infarctus pulmonaire et un cancer. La myalgie épidémique (maladie de Bornholm) est due au virus Coxsackie B, qui cause une infection respiratoire supérieure, suivie de douleurs pleurétiques et abdominales et de sensibilité musculaire; la radiographie thoracique est normale et la maladie guérit en 1 semaine.

Épanchement pleural

Un épanchement pleural est une accumulation excessive de liquide dans la cavité pleurale. Il peut être détecté cliniquement quand il atteint au moins 500 ml, et par une simple radiographie quand le volume est de 300 ml. Les épanchements massifs sont le plus souvent d'origine néoplasique. Peu abondant, un épanchement pleural peut passer inaperçu ou provoquer un certain essoufflement. La figure 11.9 montre un cliché thoracique typique, et la légende énumère les divers signes cliniques.

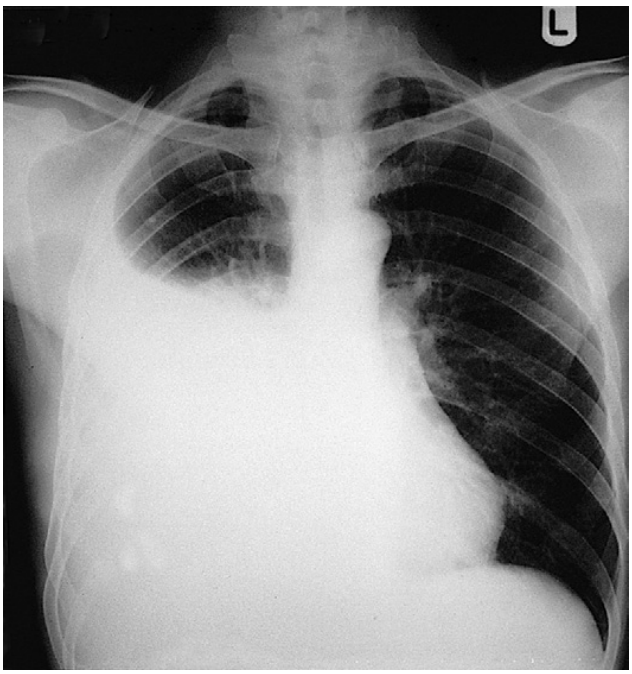


Figure 11.9. Radiographie thoracique montrant un épanchement pleural.
L'épanchement abondant produit une ombre dense et homogène occupant une partie de l'hémithorax. Le cliché, qui a été pris alors que le patient était debout, montre la surface courbe du liquide (ménisque).
Signes physiques du côté affecté :
- réduction des mouvements de la paroi thoracique;
- matité à la percussion;
- absence des bruits respiratoires;
- réduction de la résonance vocale;
- médiastin décalé.

Étiologie

Les épanchements pleuraux sont des transsudats ou des exsudats (tableau 11.15). Les premiers se produisent lorsque l'équilibre des forces hydrostatiques dans le thorax favorise l'accumulation de liquide pleural; parfois, ils se développent à la suite de mouvements liquidiens à partir du péritoine ou de l'espace rétropéritonéal. Les exsudats sont la conséquence soit de lésions pleurales, ce qui entraîne une perte de liquide tissulaire et de protéines, soit d'un drainage lymphatique insuffisant de l'espace pleural. Différencier le transsudat et l'exsudat est indispensable au traitement, qui pour un épanchement de type transsudat est celui de la maladie sous-jacente, alors que celui d'un exsudat nécessite souvent une intervention pleurale spécifique. Plus rarement, des épanchements sont d'origine hémorragique (hémothorax), sont purulents (empyème) ou sont composés de lymphe (chylothorax). Les épanchements chyleux sont causés par des fuites du canal thoracique causées par un traumatisme ou une infiltration néoplasique.

Examens

L'*aspiration du liquide pleural* est le premier geste qui s'impose, à moins que le tableau clinique n'indique clairement qu'il s'agit d'un transsudat, par exemple à la suite d'une insuffisance ventriculaire gauche. Lorsque les épanchements sont faibles ou lorsque l'aspiration à l'aveugle a été infructueuse, la manœuvre doit être pratiquée sous contrôle visuel, habituellement échographique. En cas d'épanchement volumineux, cause d'essoufflement, on effectue d'abord une thoracocentèse afin d'évacuer un grand volume de liquide, par exemple 1 l, à des fins diagnostique et thérapeutique. À l'examen, l'épanchement paraît purulent en cas d'empyème, trouble en cas d'épanchement infecté, ou laiteux en cas de chylothorax. Des échantillons sont envoyés au laboratoire pour dosage des protéines, de lactate déshydrogénase (LDH) et du glucose ainsi que pour la mesure du pH; inférieur à 7,3, celui-ci suggère une infection. Les autres examens relèvent de la cytologie pour la numération des globules blancs et la recherche des cellules malignes et, en cas de suspicion d'infection, de la microbiologie pour coloration de Gram et culture après inoculation dans un flacon

Tableau 11.15. Causes d'épanchement pleural

Transsudat	Exsudat
Protéines du liquide pleural < 30 g/l*	Protéines du liquide pleural > 30 g/l*
Fréquentes	
Insuffisance cardiaque	Infection (empyème/épanchement parapneumonique/TB)
Hypoalbuminémie, par exemple syndrome néphrotique, cirrhose	Cancer (primaire et secondaire)
Péricardite constrictive	Embolie pulmonaire avec infarcissement
Hypothyroïdie	Maladie du tissu conjonctif
Fibrome ovarien produisant un épanchement du côté droit (syndrome de Meigs)	Causes rares (syndrome postinfarctus du myocarde, pancréatite aiguë, mésothéliome, sarcoïdose, chylothorax, médicaments, par exemple méthotrexate, amiodarone)

* Si les protéines du liquide pleural atteignent 25 à 35 g/l ou si le taux des protéines sériques est anormal, il faut appliquer les critères de Light (pour lesquels une prise de sang simultanée pour le dosage des protéines et des lactate déshydrogénases [LDH] est requise) :
- protéines du liquide pleural/protéines sériques > 0,5
- LDH du liquide pleural/LDH sérique > 0,6
- LDH du liquide pleural > Les deux tiers de la limite supérieure de taux sérique normal de la LDH.

Un ou plusieurs des critères repris ci-dessus suggèrent un exsudat.

d'hémoculture, également pour la recherche de mycobactéries par le test d'acidorésistance et la culture. La cytologie peut être négative en cas d'épanchement néoplasique. Parfois, si l'épanchement semble avoir une pancréatite comme origine, il faut doser l'amylase et, si un chylothorax est suspecté, il faut demander un profil lipidique.

Une *TDM avec produit de contraste* est nécessaire si l'analyse du produit d'aspiration ne fournit pas le diagnostic. Elle est plus informative quand le liquide pleural est présent, car sa présence améliore le contraste entre l'éventuelle lésion pleurale et le liquide. Une TDM permet l'identification des nodules pleuraux et peut servir à guider l'aiguille du prélèvement biopsique vers tout foyer anormal.

La *biopsie pleurale* pour le diagnostic tissulaire (frottis pour TB, culture et histologie) est prélevée soit sous contrôle par TDM, soit à l'aveugle au moyen de l'aiguille d'Abrams, soit par thoracoscopie vidéo-assistée, qui permet de multiples prélèvements sous visualisation directe.

Soins

Cela dépend de la cause sous-jacente. Les exsudats sont habituellement drainés et, en cas de transsudat, c'est la maladie sous-jacente qui doit être traitée. En général, les épanchements néoplasiques se reforment après le drainage. Ils peuvent être traités par aspiration complète, suivie de l'instillation dans la cavité pleurale d'un agent sclérosant comme du talc, la tétracycline ou la bléomycine.

Pneumothorax

Un pneumothorax est une accumulation d'air dans la cavité pleurale aboutissant à l'effondrement partiel ou complet du poumon ; il peut être spontané ou secondaire à un traumatisme thoracique. Un pneumothorax sous tension est rare, sauf si le patient est sous ventilation mécanique ou nasale non invasive. Dans ce cas, la déchirure pleurale agit comme une valve unidirectionnelle par laquelle l'air passe pendant l'inspiration, mais est incapable de sortir à l'expiration. L'augmentation unilatérale de la pression intrapleurale cause une détresse respiratoire croissante suivie d'un état de choc et finalement d'un arrêt cardiorespiratoire. Le traitement est une décompression immédiate d'abord par thoracocentèse (par une aiguille insérée dans le 2e espace intercostal, sur la ligne passant par le milieu de la clavicule), puis par un tube de drainage intercostal.

Étiologie

Le pneumothorax spontané survient généralement chez des hommes jeunes, souvent grands et minces ; il est causé par la rupture d'une bulle pleurale qui serait due à une anomalie congénitale

du tissu conjonctif de la paroi alvéolaire. En général, la maladie pulmonaire sous-jacente à un pneumothorax secondaire est une MPOC.

Caractéristiques cliniques

Le pneumothorax se manifeste par une douleur thoracique pleurétique soudaine et de l'essoufflement. S'il est volumineux, les bruits respiratoires sont atténués et, à la percussion, le son est tympanique.

Examens

En général, une radiographie thoracique de face (fig. 11.10) confirmera le diagnostic. Chez les patients atteints de graves maladies pulmonaires bulleuses, la TDM permettra de différencier les bulles d'emphysème des pneumothorax et ainsi d'éviter une aspiration à l'aiguille potentiellement dangereuse. La TDM peut aussi détecter des pneumothorax trop petits pour être visibles sur une simple radiographie.

Soins

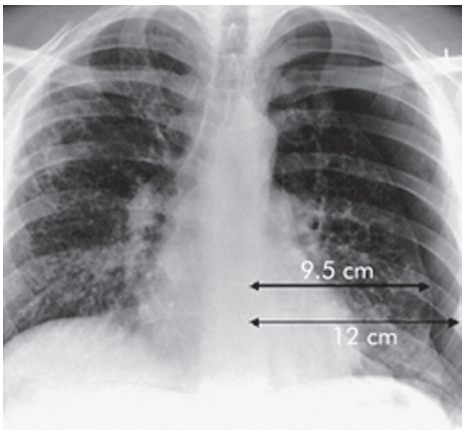
La figure 11.11 présente l'arbre de décision thérapeutique en cas de pneumothorax spontané primaire. Le traitement des patients atteints de pneumothorax secondaire diffère sur quatre points :

- les patients restent à l'hôpital ;
- une aspiration ne doit être tentée que chez le patient peu essoufflé, < 50 ans, avec un petit pneumothorax ;
- l'insertion d'un drain thoracique est indiquée chez tous les autres patients ;
- les patients atteints de MPOC sont mis sous oxygène administré par un masque Venturi.

Les indications chirurgicales en cas de pneumothorax sont notamment les fuites d'air persistantes, les pneumothorax récidivants et après un premier pneumothorax chez des patients qui exercent une profession à risque (pilotes, plongeurs). L'arrêt du tabagisme réduit le taux de récidive. Tous les patients sont avisés de ne pas voyager en avion pendant 2 semaines après un traitement de pneumothorax réussi.

Dysfonctionnements diaphragmatiques

Une paralysie diaphragmatique unilatérale est habituellement asymptomatique et découverte fortuitement chez des patients soumis, pour d'autres raisons, à l'une ou l'autre technique



Volume du pneumothorax
$(12^3–9{,}5^3)/12^3 = 50\ \%$

Figure 11.10. Radiographie thoracique montrant un pneumothorax.
• La plèvre viscérale est indiquée par la tête de flèche en haut à droite.
• À la périphérie de l'hémithorax gauche, les structures pulmonaires ne sont plus visibles.
• Le médiastin est décalé vers la droite et, lorsque les pneumothorax sont volumineux, le diaphragme de l'hémithorax correspondant est poussé vers le bas.
La taille d'un pneumothorax est estimée sur la base de la distance entre le bord latéral du poumon et la face interne des côtes. Une distance > 2 cm implique que le pneumothorax occupe au moins 50 % de l'hémithorax ; il est donc de grande taille.
(Source : Henry M, Arnold T, Harvey J on behalf of the BTS Pleural Disease Group. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. Thorax *2003 ; 58 (Suppl ii) : ii39–52, avec l'autorisation du BMJ Publishing Group & British Thoracic Society.)*

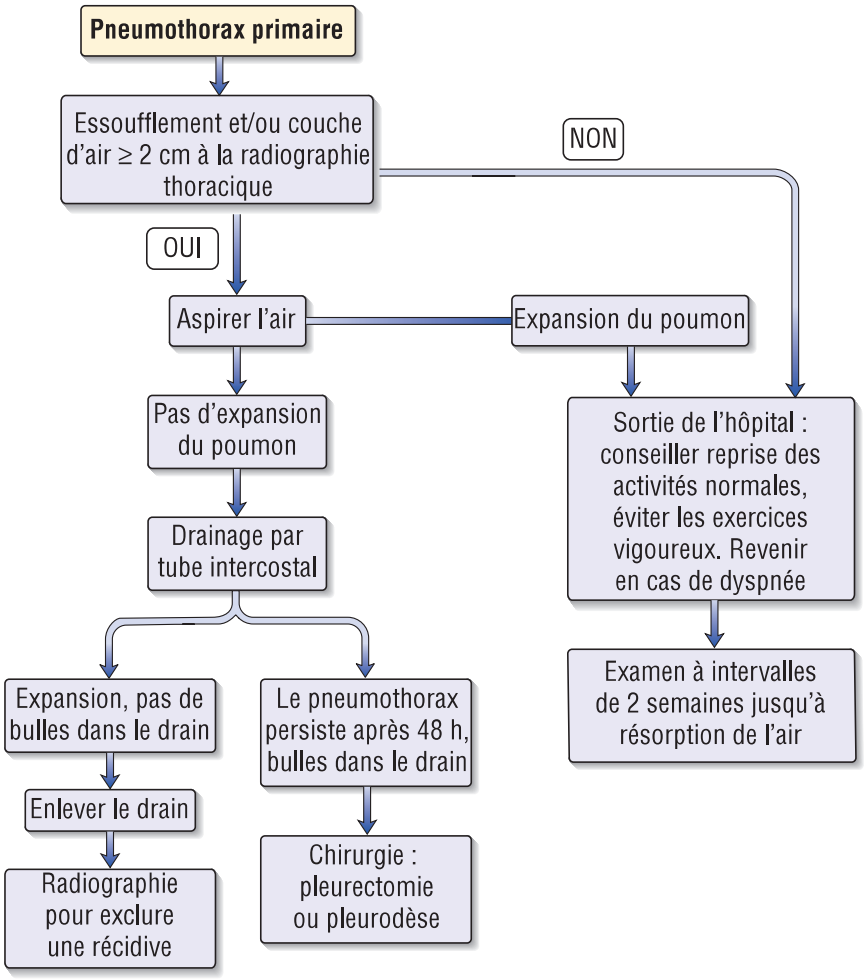


Figure 11.11. Traitement d'un pneumothorax spontané primaire.
Tous les patients hospitalisés doivent être mis sous oxygène (10 l/min) afin que l'air accumulé dans la cavité pleurale soit plus rapidement absorbé. (Une pression partielle d'oxygène élevée dans le sang favorise l'élimination de l'azote présent dans l'air du pneumothorax [NdT].)

d'imagerie. La cause la plus fréquente est l'implication du nerf phrénique (C2–C4), dans son trajet thoracique, par un carcinome bronchique. La radiographie thoracique montre une élévation de l'hémidiaphragme du côté affecté. Le diagnostic repose sur la radioscopie qui montre que le diaphragme se déplace à l'inspiration paradoxalement vers le haut. Une faiblesse diaphragmatique bilatérale cause de l'orthopnée, provoque un mouvement paradoxal (vers l'intérieur) de la paroi abdominale à l'inspiration et une chute importante de la CVF en position couchée. Un traumatisme ou des affections systémiques musculaires ou neurologiques (sclérose latérale amyotrophique, dystrophie musculaire, syndrome de Guillain-Barré) peuvent être en cause. Le traitement est la stimulation du diaphragme ou une ventilation assistée durant la nuit.

Médicaments

La plupart des médicaments décrits dans cette section servent au traitement de l'asthme et de la MPOC. L'inhalation transfère le médicament directement dans les voies aériennes; la dose est inférieure à celle des médicaments administrés par voie orale, et les effets secondaires sont ainsi réduits. Les aérosols-doseurs (ou *metered-dose inhalers* [MDI]) sont les meilleurs dispositifs pour l'administration du médicament. Un MDI avec chambre d'espacement élimine la nécessité de coordonner le déclenchement du MDI et l'inhalation, et peut améliorer la prise du médicament par les patients qui ont de la peine à utiliser un MDI pressurisé. Le médicament est déposé davantage dans les voies respiratoires que dans l'oropharynx. De plus, les effets indésirables locaux des corticoïdes inhalés, par exemple une candidose oropharyngée, sont réduits. Pour l'inhalation de corticoïde,

une chambre d'espacement doit être prescrite pour les enfants, les patients qui requièrent une posologie élevée et pour ceux qui ont une mauvaise technique d'inhalation. Des inhalateurs à poudre sèche sont également disponibles. Un nébuliseur convertit une solution de médicament en aérosol pour inhalation et délivre une dose plus élevée qu'un inhalateur habituel. Les nébuliseurs sont utilisés dans le traitement des graves crises d'asthme, de l'asthme chronique persistant et de l'asthme instable.

Bronchodilatateurs

Stimulants β_2-adrénergiques sélectifs à courte durée d'action

Mode d'action

Ces agents interagissent avec les β-récepteurs présents à la surface de divers types cellulaires, ce qui relaxe les muscles lisses bronchiques, diminue la libération de médiateurs par les mastocytes, inhibe les réactions des éosinophiles et des neutrophiles, et favorise le transport mucociliaire.

Indications

Les inhalateurs sont utilisés en fonction des besoins pour le soulagement des symptômes d'un asthme léger ou d'une MPOC, mais dans ce dernier cas, ils peuvent l'être sur une base plus régulière. Les préparations orales sont prescrites aux patients qui ne supportent pas les inhalations, la voie intraveineuse étant destinée aux cas de crise d'asthme sévère. Aux patients asthmatiques qui recourent à un inhalateur de manière quotidienne, il faut prescrire, à titre préventif, l'inhalation régulière de corticoïdes (fig. 11.4).

Préparations et posologie

Salbutamol

Par inhalation (MDI) : 100 µg/bouffée; inhalateur activé par la respiration : 100 µg/bouffée; comprimés : 2 mg, 4 mg; solution orale : 2 mg/5 ml; solution pour nébuliseur : 2,5 mg/2,5 ml, 5 mg/2,5 ml; pour perfusion : 5 mg/5 ml.

- **Inhalateur :** MDI ou inhalateur activé par la respiration : une ou deux bouffées inhalées en cas de besoin jusqu'à trois à quatre fois par jour.
- **Voie orale :** 4 mg trois à quatre fois par jour. Pour les personnes âgées et les patients sensibles, il faut commencer avec 2 mg.
- **Solution pour nébuliseur :** 2,5 à 5 mg par inhalation de la solution nébulisée, à répéter selon les besoins.
- **Perfusion IV :** ajouter 5 mg dans 5 ml d'une poche de 500 ml de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %, pour obtenir une solution à 10 µg/ml. Il faut perfuser à raison de 5 µg par minute et ajuster en fonction de la réponse. Dose d'entretien habituelle : 3–20 µg/min.

Terbutaline

Inhalateur : 250 µg/bouffée; inhalateur à poudre sèche : 500 µg/inhalation; injection : 500 µg/ml.

- **Inhalation**
  - Une à deux bouffées selon les besoins jusqu'à trois à quatre fois par jour.
  - Une inhalation de poudre sèche selon les besoins jusqu'à quatre fois par jour.
- **IV :** 250–500 µg jusqu'à quatre fois par jour. Administration IV pendant 1–2 minutes ou 1,5–2,5 mg sont dilués dans 500 ml de glucose à 5 % et perfusés de manière continue à raison de 1,5–5 µg/min durant 8–10 heures.

Effets secondaires

Légers tremblements, tachycardie, palpitations, céphalées, troubles du sommeil. Hypokaliémie aux doses élevées (en cas d'asthme sévère, il faut suivre le taux de potassium plasmatique).

Précautions/contre-indications

Attention aux hyperthyroïdies et arythmies non traitées ou mal contrôlées.

Stimulants β_2-adrénergiques sélectifs à longue durée d'action

Mode d'action

Voir « Stimulants β_2-adrénergiques sélectifs à courte durée d'action ».

Indications

Ces médicaments sont ajoutés à la corticothérapie inhalée en cours dans la prévention des crises d'asthme (fig. 10.4). Ils ne sont pas utilisés pour une crise d'asthme aiguë. Ils sont également prescrits en cas de MPOC, en absence de corticoïde inhalé.

Préparations et posologie
Salmétérol

Aérosol-doseur : 25 µg/bouffée.

- Deux bouffées deux fois par jour.
- Accuhaler (poudre sèche pour inhalation) : 50 µg/blister.
- 1 blister deux fois par jour.
- Diskhaler (poudre sèche pour inhalation) : 50 µg/blister.
- 1 blister deux fois par jour.

Formotérol (éformotérol)

Poudre sèche : 6 et 12 µg/inhalation.

- 6–24 µg inhalés deux fois par jour.

Effets secondaires

Comme ci-dessus.

Précautions/contre-indications

Comme ci-dessus.

Bronchodilatateurs antimuscariniques

Mode d'action

L'ipatropium (courte durée d'action) et le tiotropium (à action prolongée) sont des antagonistes de l'acétylcholine par compétition pour le récepteur muscarinique de type 3 (M_3) présent sur les muscles lisses bronchiques. L'inhibition des effets de l'acétylcholine relâche les muscles lisses, ce qui dilate les bronches.

Indications

L'ipatropium est utilisé dans le traitement d'urgence de l'asthme aigu sévère quand la réponse aux β-agonistes et aux corticoïdes est faible. Les antimuscariniques ne sont généralement pas prescrits comme bronchodilatateurs en première ligne pour traiter l'asthme chronique. L'ipatropium sert à soulager à court terme les symptômes de la MPOC, et le tiotropium pour le traitement d'entretien.

Préparations et posologie
Bromure d'ipatropium

Aérosol-doseur : 20 et 40 µg/bouffée.

- 20–80 µg, trois à quatre inhalations par jour.
- Capsules (poudre sèche pour inhalation) : 40 µg.
- 20–80 µg, trois à quatre inhalations par jour.
- Solution pour nébuliseur : 250 µg/ml.
- 100–500 µg, jusqu'à quatre inhalations par jour.

Bromure de tiotropium

Poudre sèche pour inhalation : 18 µg.

18 µg, une inhalation par jour.

Effets secondaires

Bouche sèche, nausées, constipation, tachycardie, maux de tête, glaucome aigu à angle fermé.

Précautions/contre-indications

Utiliser avec prudence chez les patients atteints de myasthénie, de glaucome à angle étroit (protéger les yeux du patient des médicaments par nébulisation), d'hypertrophie prostatique bénigne, d'obstruction du col vésical.

Théophylline

Mécanisme d'action

La théophylline inhibe l'hydrolyse des nucléotides cycliques par la phosphodiestérase, ce qui augmente leur concentration dans les muscles lisses des voies respiratoires et dans les cellules inflammatoires. La conséquence est un relâchement des muscles lisses et une dilatation des bronches. La théophylline a aussi des effets anti-inflammatoires, immunomodulateurs et bronchoprotecteurs qui dépendent d'autres mécanismes moléculaires.

Indications

La théophylline est utilisée occasionnellement :

- dans les exacerbations aiguës de la MPOC ;
- chez les patients souffrant d'un asthme chronique insuffisamment contrôlé par des corticoïdes inhalés ; une dose unique le soir peut maîtriser l'asthme nocturne et les sibilances matinales.

Préparations et posologie

L'aminophylline est un mélange de théophylline et d'éthylènediamine, cette dernière favorisant la solubilité dans l'eau.

Théophylline

Capsules à libération prolongée (LP) : 60 mg, 125 mg, 250 mg.

- 250–500 mg toutes les 12 heures.

Comprimés LP : 200 mg, 300 mg, 400 mg.

- 200 mg toutes les 12 heures, à augmenter après 1 semaine à 300 mg toutes les 12 heures.
- Pour les patients de plus de 70 kg : 200–300 mg toutes les 12 heures, à augmenter après 1 semaine à 400 mg toutes les 12 heures.

Aminophylline

Comprimés : 100 mg ; comprimés LP : 225 mg ; injection : 250 mg/10 ml.

- **Voie orale :** 100–300 mg trois à quatre fois par jour, ou LP 225–450 mg deux fois par jour.
- **IV avec surveillance cardiaque :** dose de charge 5 mg/kg (250–500 mg) en 20 minutes puis dose d'entretien de 0,5 mg/kg/heure (ajouter 500 mg à 250–500 ml d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %). Le taux plasmatique de théophylline est mesuré quotidiennement, le taux devant être maintenu à 10–20 mg/l (55–110 µmol/l). Chez les patients prenant déjà de la théophylline par voie orale, la dose de charge est inutile et il faut vérifier les taux plasmatiques avant de lancer la perfusion d'entretien.

Effets secondaires

Tachycardie, palpitations, nausées et autres troubles gastro-intestinaux, maux de tête, stimulation du SNC, insomnie, troubles du rythme et convulsions, surtout lorsque la perfusion intraveineuse est trop rapide. La marge entre les doses thérapeutique et toxique est étroite.

Précautions/contre-indications

Lors de la prescription d'une préparation de théophylline à libération modifiée, il faut tenir compte du fait que la biodisponibilité du produit diffère d'une marque à l'autre. Le taux plasmatique de théophylline doit être surveillé chez les patients sous traitement par voie orale (8–12 heures après la dernière dose) et pour le traitement par voie intraveineuse pendant plus de 24 heures (il faut arrêter la perfusion pendant 15 minutes avant le prélèvement de sang). Le taux plasmatique de théophylline pour une réponse optimale est de 10–20 mg/l (55–110 µmol/l).

La concentration plasmatique de théophylline, qui est métabolisée dans le foie, peut varier fortement, particulièrement chez les fumeurs, mais aussi en cas d'insuffisance hépatique, d'insuffisance cardiaque ou de prise simultanée de certains médicaments ; à ce propos, vous trouverez dans le RCP la liste des incompatibilités médicamenteuses.

Sulfate de magnésium par voie intraveineuse

Mode d'action

Relaxation des muscles lisses bronchiques et bronchodilatation.

Indications

Une dose unique de sulfate de magnésium est administrée par voie IV en cas de crise asthmatique grave, proche d'une issue fatale (encadré 11.1– Urgence).

Préparations et posologie

Sulfate de magnésium

50 % (Mg^{2+} environ 2 mmol/ml) : ampoules de 2 ml (1 g), 5 ml (2,5 g), 10 ml (5 g).

- **IV** (La concentration de sulfate de magnésium ne doit pas dépasser 20 % ; diluer 1 partie du sulfate de magnésium à 50 % pour injection avec au moins 1,5 partie d'eau pour injection.) 1,2 à 2 g en perfusion IV en 20 minutes.

Effets secondaires

Nausées, vomissements, bouffées vasomotrices, hypotension, arythmie, somnolence et faiblesse musculaire.

Précautions/contre-indications

Une hypotension profonde a été rapportée en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs calciques.

Corticoïdes

Mode d'action

Le mécanisme précis du soulagement de l'asthme n'est pas connu. Les corticoïdes

induisent la synthèse d'une protéine (I*k*B) qui inactive le facteur nucléaire kappa B (NFκB), un facteur de transcription des cytokines pro-inflammatoires. Les corticoïdes atténuent l'inflammation des voies respiratoires et donc l'œdème et la sécrétion de mucus. Les préparations composées, qui contiennent un corticoïde inhalé et un β_2-agoniste à action prolongée (par exemple le budésonide avec le formotérol), sont indiquées pour les patients que l'on a réussi à stabiliser au moyen de chaque composant.

Indications

- **Inhalation :** pour le traitement prophylactique de l'asthme lorsque les patients utilisent un β_2-agoniste plus d'une fois par jour. Chez les patients atteints de MPOC dont la fonction pulmonaire est améliorée après un essai de corticoïdes oraux.
- **Voie orale :** en cas de crise grave ou chez un patient souffrant d'asthme chronique lorsque la réponse à d'autres médicaments antiasthmatiques est faible.
- **Voie parentérale :** asthme aigu sévère.

Préparations et posologie

Béclométasone

Aérosol-doseur : 50, 100, 200, 250 µg/bouffée.

Inhalation de 200 µg deux fois par jour ; pour les cas plus sévères, on peut atteindre 800 µg par jour.

Inhalateur activé par la respiration : 50, 100, 250 µg/bouffée.

Inhalation de 200 µg deux fois par jour ; pour les cas plus sévères, on peut atteindre 800 µg par jour.

Poudre sèche pour inhalation : 100, 200, 400 µg/bouffée.

Inhalation de 400 µg deux fois par jour.

Budésonide

Aérosol-doseur : 50, 200 µg/bouffée.

Inhalation de 50 µg deux fois par jour ; pour les cas plus sévères, on peut atteindre 400 µg par jour.

Turbuhaler® (poudre sèche) : 100, 200, 400 µg/inhalation.

Inhalation de 100–800 µg deux fois par jour.

Fluticasone

Aérosol-doseur : 50, 125, 250 µg/bouffée.

Inhalation de 100–200 µg deux fois par jour, pouvant aller jusqu'à 1 mg deux fois par jour. Pour des doses plus élevées, l'avis d'un spécialiste est nécessaire.

Poudre sèche pour inhalation : 50, 100, 250, 500 µg/blister.

Inhalation de 100–200 µg deux fois par jour, pouvant aller jusqu'à 1 mg deux fois par jour si nécessaire. Pour des doses plus élevées, l'avis d'un spécialiste est nécessaire.

- **Voie orale :** voir en fin de chapitre 14.
- **IV :** voir en fin de chapitre 14.

Effets secondaires

Les effets indésirables des corticoïdes par voie orale sont énumérés en fin de chapitre 14. Les corticoïdes inhalés ont beaucoup moins d'effets secondaires que les préparations orales, mais certains effets indésirables ont été rapportés. Le rinçage buccal à l'eau après l'inhalation d'une dose et/ou l'utilisation d'une chambre d'espacement réduisent le risque d'enrouement et de candidose oropharyngée. Des doses élevées de corticoïdes inhalés peuvent induire une suppression surrénale, et ces patients à risque devraient être porteurs d'une carte d'insuffisant surrénalien ; ils peuvent aussi avoir besoin de corticoïde lors d'une opération ou d'une maladie. Des doses élevées peuvent également réduire la densité minérale osseuse. Aussi, dès que l'asthme s'avère être contrôlé, la dose doit être réduite. Le risque de glaucome est légèrement augmenté.

Précautions/contre-indications

Attention aux corticoïdes inhalés en cas de tuberculose active ou quiescente. Un bronchospasme paradoxal peut être évité (s'il est modéré) par inhalation d'un β_2-agoniste avant le traitement par le corticoïde.

This page intentionally left blank

Soins intensifs

CHAPITRE 12

La médecine des soins intensifs concerne principalement la prise en charge, dans une unité spécialisée, d'un patient atteint d'une affection potentiellement mortelle, dite en phase critique. Elle comprend également la réanimation et le transport de personnes tombées gravement malades ou victimes de blessures à l'intérieur ou à l'extérieur de l'hôpital. Une unité de soins intensifs (USI) dispose des installations et de l'expertise pour fournir une assistance cardiorespiratoire à ces malades, dont certains peuvent être également en insuffisance rénale ou hépatique ; le traitement de ces complications est décrit dans les chapitres correspondants.

Tous les patients admis aux soins intensifs nécessitent des soins infirmiers spécialisés (il faut une infirmière, ou un infirmier, par patient) ainsi que de la physiothérapie. De nombreux patients nécessitent un soutien nutritionnel ; dans ce cas, la voie entérique, quand elle est possible, est toujours préférable (voir chap. 3). Les soins généraux comprennent le traitement de la douleur et de la détresse avec des analgésiques et des sédatifs selon les besoins, la prévention des thromboses veineuses, des escarres et de la constipation, ainsi que des perfusions d'insuline pour normaliser la glycémie. Afin de prévenir l'ulcère gastroduodénal de stress, des antagonistes des récepteurs H_2 sont indiqués chez certains patients à haut risque. Divers systèmes de stadification, comme APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), sont utilisés pour l'évaluation de la gravité de la maladie et de son évolution.

Les unités de soins pour malades hautement dépendants (UHD) offrent un niveau de soins intermédiaire entre ceux qui sont dispensés dans un service général et ceux qui sont prévus dans une USI. Elles assurent la surveillance et le soutien des patients atteints d'insuffisance aiguë d'un seul organe, survenue éventuellement sur un état chronique, ainsi que des malades qui sont à risque de développer une insuffisance d'organe. Les UHD disposent des équipements pour assistance respiratoire de courte durée et pour réanimation immédiate. Elles peuvent servir d'installation de transition pour les patients sortant de l'USI.

Sélection des patients – abstention et interruption du traitement

Il est essentiel que seuls les patients susceptibles de bénéficier de soins intensifs soient admis dans l'unité. Pour certains patients en phase critique, l'entrée dans une l'USI est inappropriée, car le pronostic est clairement désespéré, et cela ne fera que prolonger leur agonie et leurs souffrances ainsi que celles de leurs proches ; une telle admission consomme également des ressources limitées sans bénéfice pour le malade. Une décision de ne pas admettre un patient à l'USI est fondée sur son état de santé et sa qualité de vie antérieurs, le diagnostic et le pronostic de l'affection sous-jacente. Ces décisions devraient être prises en conjonction avec le personnel médical et infirmier, les patients et les proches, et consignées dans les dossiers médicaux.

Systèmes d'intervention et d'alerte précoces

Dans un hôpital pour cas aigus, l'état d'un patient présent dans un service général peut se détériorer

L'essentiel pour la médecine générale
© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

soudainement et nécessiter des soins plus attentifs. Son identification rapide et l'instauration d'un traitement par des spécialistes permettront souvent d'éviter qu'un stade critique ne soit atteint. L'organisation d'un système d'intervention et d'alerte précoces permet d'assurer la qualité de la prise en charge de ces patients qui vise trois objectifs :

- éviter l'admission dans l'USI ou s'assurer qu'elle le soit en temps opportun par la détection précoce des patients dont l'état se détériore ;
- permettre la sortie de l'USI en aidant le processus de récupération auquel doivent participer les proches dans et hors de l'hôpital ;
- partager les compétences en soins intensifs avec le personnel dans et hors de l'hôpital.

Un collapsus terminal cardiovasculaire, neurologique ou respiratoire est souvent précédé par une période d'anomalies physiologiques au cours de laquelle une vie peut être sauvée par une intervention thérapeutique précoce. Le score modifié d'alerte précoce (*Modified Early Warning Score* [MEWS], tableau 12.1) est fondé sur l'ensemble des observations de routine dans un service hospitalier ; c'est un détecteur des signaux d'alarme qui requièrent des soins prioritaires immédiats. Les protocoles hospitaliers varient, mais en général un score MEWS de 4, ou plus, indique la nécessité d'une réévaluation médicale urgente, pouvant aboutir à l'admission en USI.

Perturbations aiguës de la fonction hémodynamique (choc)

Le terme « choc » décrit une insuffisance circulatoire aiguë rendant la perfusion des tissus inadéquate ou inappropriée, ce qui réduit leur oxygénation. Initialement, les effets sont réversibles, mais une privation prolongée d'oxygène perturbe de manière critique les processus des cellules, entraîne leur nécrose ainsi que la défaillance terminale des organes et la mort du patient. Le diagnostic et le traitement d'un choc doivent donc être aussi rapides que possible. Le tableau 12.2 énumère les causes de choc. Celui-ci est souvent la conséquence d'une combinaison de ces facteurs ; par exemple, en cas de sepsis, le choc distributif est souvent compliqué par une hypovolémie et une dépression myocardique.

Physiopathologie

Voie sympathico-adrénalienne. Une hypotension déclenche une augmentation réflexe de l'activité nerveuse sympathique et la libération de catécholamines par la médullaire surrénale. La vasoconstriction et l'augmentation de la contractilité myocardique et du rythme cardiaque qui en résultent rétablissent la pression artérielle et le débit cardiaque. L'activation du système rénine–angiotensine conduit aussi à la vasoconstriction et à la rétention de sel et d'eau, ce qui contribue à restaurer le volume circulant.

Tableau 12.1. Score modifié d'alerte précoce*

Score	3	2	1	0	1	2	3
RR		≤ 8		9–14	15–20	21–29	> 29
RC		≤ 40	41–50	51–100	101–110	111–129	> 129
PA syst	≤ 70	71–80	81–100	101–199			
						≥ 200	
Diurèse	< 20 ml/h pendant 2 h	< 0,5 ml/kg/h					
Temp (° C)		≤ 35		35,1–37,2	37,3–37,9	≥ 38	
Neurologie		Confusion/agitation		Éveillé	Répond à la voix	Répond à la douleur	Ne répond pas

* Ou score MEWS (*Modified Early Warning Score*).
PA syst : pression artérielle systolique en mmHg ; RC : rythme cardiaque, battements/min ; RR : rythme respiratoire, respirations/min.

Tableau 12.2. Causes de choc

Hypovolémique (précharge réduite)
Hémorragie : traumatismes, saignements gastro-intestinaux, fractures, rupture d'anévrisme aortique
Perte de liquide : brûlures, diarrhée sévère, occlusion intestinale (accumulation de liquide dans l'intestin)
Cardiogénique (défaillance cardiaque)
Infarctus du myocarde
Myocardite
Arythmies auriculaires ou ventriculaires
Bradycardies
Rupture d'une cuspide valvulaire
Obstructif
Obstacle à l'écoulement : embolie pulmonaire massive, pneumothorax sous tension
Remplissage cardiaque insuffisant : tamponnade cardiaque, péricardite constrictive
Distributif (diminution de la résistance vasculaire systémique)
Dilatation vasculaire : médicaments, sepsis
Shunt artérioveineux
Distribution inadéquate du flux sanguin, par exemple septicémie, anaphylaxie

Réponse neuroendocrinienne

Des hormones hypophysaires sont sécrétées : ACTH, vasopressine et opioïdes endogènes. La libération de cortisol provoque une rétention hydrique et s'oppose aux effets de l'insuline. Cependant, dans le choc septique, la production du cortisol sous l'effet de l'ACTH est atténuée ; on en ignore la raison. La sécrétion de glucagon ainsi que des catécholamines élève la glycémie.

Libération de médiateurs

Une infection grave, de vastes zones de tissus endommagés (par exemple après un traumatisme ou une chirurgie extensive) ou des épisodes prolongés ou répétés d'hypoperfusion peuvent déclencher une réaction inflammatoire avec activation massive de leucocytes, du complément et de la cascade de coagulation. Le processus est bénéfique quand il est limité à des foyers infectieux ou de tissu nécrosé, mais son extension peut entraîner un choc et des lésions tissulaires diffuses.

- Des composants de la paroi cellulaire des bactéries à Gram négatif (lipopolysacharride) et à Gram positif (par exemple acide lipotéichoïque) forment un complexe avec des protéines spécifiques sériques avant de se lier à un marqueur de surface cellulaire (CD14) et de déclencher une cascade de réactions partant des récepteurs membranaires de type Toll et se propageant dans la cellule par diverses voies de signalisation (MYD 88, NF-κB). Celles-ci aboutissent à la libération d'espèces réactives oxygénées et azotées qui tuent les bactéries, ainsi que de cytokines qui déclenchent l'inflammation (facteur de nécrose tumorale, interleukine–1 et –6) et la réponse métabolique ; en réaction, des cytokines anti-inflammatoires (interleukine–10) sont, à leur tour, libérées et, si elles sont produites en excès, elles peuvent inhiber le système immunitaire.
- Les cytokines pro-inflammatoires favorisent l'adhérence des leucocytes activés à la paroi vasculaire et leur migration extravasculaire, ce qui entraîne des lésions tissulaires et une dysfonction d'organe.
- Le facteur d'activation plaquettaire et des enzymes lysosomiques (en convertissant les kininogènes inactifs en kinines vasoactives) augmentent la perméabilité vasculaire.
- L'oxyde nitrique produit par les cellules endothéliales vasculaires sous l'influence de certaines cytokines induit une vasodilatation, une hypotension et une réactivité atténuée aux médiateurs adrénergiques.

Modifications microcirculatoires

Le choc septique commence par une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité capillaire avec œdème interstitiel et shunt artérioveineux. Ces processus surviennent également dans le choc anaphylactique. Au début d'autres formes de choc et dans les phases plus tardives du sepsis et de l'anaphylaxie, le sang est séquestré dans les capillaires. Sous l'effet de la pression, le liquide sort dans l'espace extravasculaire et provoque de l'œdème interstitiel, une hémoconcentration et une augmentation de la viscosité du plasma.

Système de coagulation

Le système de coagulation est activé dans toutes les formes de choc, ce qui entraîne l'agrégation

plaquettaire, une thrombose intravasculaire généralisée et une insuffisance de la perfusion tissulaire ; c'est le développement de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD, voir chap. 5).

Défaillance progressive d'un organe

Une telle défaillance peut se développer en raison de la réaction inflammatoire systémique et des modifications microcirculatoires. Dans le *syndrome de dysfonction d'organes multiples* (DOM), aussi appelé « défaillance multiviscérale » (DMV), les poumons sont généralement les premiers touchés par le développement du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La mortalité en cas de DMV est élevée, et le traitement est symptomatique.

Caractéristiques cliniques

Les antécédents indiquent souvent la cause du choc ; par exemple, un patient souffrant de blessures graves (en général internes et donc cachées) court le risque de développer un choc hypovolémique. Un patient qui a souffert d'ulcère gastro-duodénal peut saigner dans son tractus digestif ; du méléna sera alors détecté au toucher rectal. Le choc anaphylactique se développe chez des personnes allergiques aux piqûres d'insectes ou à certains aliments (encadré 12.1– Urgence).

- *Choc hypovolémique.* L'augmentation du tonus sympathique provoque une tachycardie (pouls > 100/min), des sueurs et une vasoconstriction périphérique (le sang est redirigé de la périphérie vers les organes vitaux). Celle-ci diminue la perfusion tissulaire, rend la peau froide et moite et ralentit le remplissage capillaire (> 3 secondes), dont la vitesse est évaluée par compression pendant 5 secondes d'un doigt du patient et comptage du nombre de secondes pour qu'ensuite la peau reprenne sa teinte rosée. La pression artérielle (en particulier en position couchée) peut être maintenue au départ, mais l'hypotension survient plus tard (PA systolique < 100 mmHg) avec oligurie, tachypnée, confusion et agitation.
- *Choc cardiogénique.* D'autres caractéristiques cliniques sont celles d'une insuffisance cardiaque aiguë, par exemple une augmentation de la pression veineuse jugulaire (PVJ), un pouls alternant (alternance d'impulsions fortes et faibles), un rythme dit de « galop » (3e et 4e bruits cardiaques supplémentaires), crépitements aux bases et œdème pulmonaire.

ENCADRÉ 12.1 – URGENCE

Choc anaphylactique

Physiopathologie
L'allergène (par exemple la pénicilline, le latex, le venin d'abeille, des produits de contraste radiologique, les œufs, les arachides, les mollusques), en connectant les anticorps IgE présents à la surface des mastocytes et des basophiles, déclenche la libération massive de médiateurs, qui augmentent la perméabilité vasculaire et provoquent une vasodilatation et une contraction des muscles lisses respiratoires.

Diagnostic
Des symptômes et des signes typiques (voir tableau 12.3) se développent après une exposition à un agent connu pour être capable de déclencher une anaphylaxie.

Soins
- **Supprimer** le facteur déclenchant, par exemple cesser l'administration du médicament en cause
- **Oxygénothérapie** à haut débit
- **Adrénaline :** en cas de réactions mettant la vie en danger (détresse respiratoire ou choc), injecter par voie intramusculaire 0,5 ml d'une solution à 1/1 000 (500 µg). Répéter après 5 minutes en l'absence d'amélioration clinique. Ne recourir à la voie intraveineuse (5 ml 1/10 000) que si le cœur s'arrête. Pour les patients sous amitriptyline, imipramine ou β-bloquant, la dose d'adrénaline est réduite de moitié.
- **Liquides**, 500–1 000 ml de solution saline à 0,9 % IV
- **Chlorphénamine** (antihistaminique), 10 mg IM ou IV pendant 1–2 minutes
- **Hydrocortisone**, 200 mg IM ou IV pendant 1–2 minutes
- **Hospitalisation** des patients pour observation (6–8 heures) en raison du risque de réaction tardive
- **Prévention de futures attaques.** Consulter un immunologiste ou un allergologue, identifier l'allergène responsable (anamnèse poussée, tests cutanés, tests d'anticorps sériques par RAST ou ELISA). Le patient qui a eu une crise d'anaphylaxie et qui risque d'en vivre une autre devrait avoir sur lui une seringue préremplie d'adrénaline pour auto-administration (par exemple dispositif EpiPen®) et porter un bracelet d'informations appropriées.

- *Choc mécanique.* En cas de tamponnade cardiaque, les bruits du cœur sont étouffés, le pouls est paradoxal (le pouls s'atténue à l'inspiration), la PVJ est élevée et montre le signe de Kussmaul

(elle augmente à l'inspiration). Une embolie pulmonaire massive se manifeste par des signes de fatigue du cœur droit, avec une élévation de la PVJ et des ondes « a » éminentes, un soulèvement du ventricule droit et une accentuation du second bruit pulmonaire.

- *Choc anaphylactique*. Les symptômes apparaissent habituellement 5 à 60 minutes après l'exposition à l'allergène. L'importante vasodilatation rend la peau chaude et provoque de l'hypotension. Les autres manifestations peuvent être de l'urticaire, un œdème de Quincke, une respiration sifflante et une obstruction des voies aériennes supérieures en raison d'un œdème laryngé.
- Le *sepsis* est une infection associée à une réaction inflammatoire systémique (tableau 12.3), qui peut s'aggraver et évoluer vers un sepsis grave et/ou un choc septique. Un sepsis chez les personnes âgées ou chez les sujets immunodéprimés se manifeste en général sans les caractéristiques cliniques classiques d'une infection. Le syndrome de réaction inflammatoire systémique se développe également à la suite de graves brûlures, de traumatismes et de pancréatite aiguë et ces états peuvent donc simuler une infection.

Soins

Les soins sont résumés dans l'encadré 12.2–Urgence. La cause sous-jacente doit être identifiée et traitée de façon appropriée. Quelle que soit l'étiologie du choc, la circulation sanguine dans les tissus et la pression artérielle doivent être rétablies aussi rapidement que possible afin d'éviter le développement d'une défaillance multiviscérale.

Expansion du volume circulant (précharge)

La restauration volémique est nécessaire en cas de choc hypovolémique de même qu'en état de choc anaphylactique. Des liquides sont également administrés aux patients atteints de sepsis sévère avec vasodilatation, séquestration sanguine et perte de volume circulant secondaire à une fuite capillaire. Ces patients présentent des signes de dysfonction d'organe, mais ne sont pas nécessairement hypotendus (tableau 12.3). Une haute pression de remplissage peut aussi être nécessaire en cas de choc mécanique. Des précautions doivent être prises pour empêcher la surcharge de volume, ce qui conduit à une réduction du volume d'éjection systolique et à une augmentation de la pression auriculaire gauche avec un risque d'œdème pulmonaire. Le choix du liquide dépend de la situation clinique.

Tableau 12.3. Divers degrés de gravité du sepsis

Sepsis – syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) associé à une infection Le SRIS comporte au moins deux des signes suivants : – Fièvre > 38 °C ou hypothermie < 36 °C – Tachycardie : rythme cardiaque > 90 battements/min – Tachypnée : fréquence respiratoire > 20 respirations/min ou P_aCO_2 < 4,3 kPa – Hyperleucocytose (nombre de globules blancs > 12 × 10^9/l), leucopénie (nombre de globules blancs < 4 × 10^9/l) ou augmentation des formes immatures (> 10 %)
Sepsis grave – sepsis avec dysfonction d'un ou de plusieurs organes : – Reins – créatinine > 177 µmol/l ou débit urinaire < 0,5 ml/kg/h pendant 2 h – Coagulation – plaquettes <100, TCA> 60 s, RIN > 1,5 – Respiration – besoins d'oxygène nouveaux ou augmentés pour maintenir la SpO_2 > 90 % – Foie – bilirubine > 34 mmol/l – Hypoperfusion tissulaire : PA systolique < 90 mmHg, PAM > 65 mmHg, baisse de > 40 mmHg de la PA normale du patient ou lactate sérique > 2 mmol/l
Choc septique – hypoperfusion tissulaire persistante après un apport de liquide : – Signe d'hypoperfusion tissulaire après une administration intraveineuse rapide d'une solution saline à 0,9 % ou d'une solution de Hartmann

PAM : pression artérielle moyenne sur un cycle cardiaque, calculée à partir des pressions systolique et diastolique.

ENCADRÉ 12.2 – URGENCE

Traitement du choc

Assurer une oxygénation et une ventilation adéquates

- Maintenir les voies aériennes ouvertes : utiliser une canule oropharyngée ou endotrachéale si nécessaire
- Oxygène, 15 l/min, par un masque facial avec sac réservoir, à moins qu'une restriction de l'oxygène ne soit nécessaire
- Ventilation non invasive ou mécanique : soutien de la fonction respiratoire au début
- Suivi : fréquence respiratoire, gaz du sang et radiographie du thorax

Restaurer le débit cardiaque et la pression artérielle

- Coucher le patient à plat ou tête en bas
- Accroître le volume circulant avec des liquides appropriés administrés rapidement par des canules de gros calibre
- Soutien inotrope, vasodilatateurs, contrepulsion par ballonnet intra-aortique dans des cas sélectionnés
- Surveiller chez tous : couleur de peau, pouls, pression artérielle, température périphérique, débit urinaire, ECG
- Dans certains cas, suivi de la PVC et de la fonction/débit cardiaque

Examens

- Tous les cas : hémogramme, créatinine sérique et électrolytes, glycémie, biochimie du foie, coagulation, gaz du sang, ECG
- Cas sélectionnés : cultures du sang, d'urine, d'expectorations, du pus et du LCR, dosage du lactate dans le sang, des D-dimères, échocardiogramme

Traiter la cause sous-jacente

- Hémorragie, sepsis, anaphylaxie

Traiter les complications

- Coagulopathie, lésion rénale aiguë, etc.

- En cas d'hémorragie, dès que le sang est disponible, il faut le transfuser. Les complications d'une transfusion sanguine massive sont l'hypothermie (elle peut être minimisée par réchauffement du sang durant la perfusion), une coagulopathie (le sang stocké ne contient presque pas de plaquettes efficaces et est déficient en facteurs de coagulation), une hypocalcémie (le citrate utilisé comme anticoagulant dans le sang stocké fixe le calcium), une hyperkaliémie (fuite passive à partir des globules rouges stockés) et une lésion pulmonaire aiguë due à des microagrégats dans le sang stocké. Après une transfusion rapide de 3 à 5 unités de sang, il faut demander une numération plaquettaire, le temps de prothrombine, le temps de céphaline activée, les dosages du calcium et du potassium plasmatiques.
- En cas de perte sanguine aiguë, avant que le sang ne soit disponible, des cristalloïdes (solution saline 0,9 % ou solution de Hartmann ; voir chap. 8) sont administrés pour corriger l'hypovolémie ; ils le sont également en cas de choc anaphylactique et de sepsis grave. Pour la restauration volémique, vaut-il mieux recourir aux cristalloïdes ou aux colloïdes ? La question a fait l'objet de nombreux débats ; dans la plupart des cas, il n'y aurait pas de différence clinique apparente. Dans le sepsis grave, 500 à 1 000 ml de cristalloïde sont administrés rapidement, en 30 minutes, dans le but de maintenir une pression veineuse centrale à 8 à 12 mmHg, une pression artérielle moyenne ≥ 65 mmHg et une diurèse > 0,5 ml/kg/heure.

Contractilité myocardique et agents inotropes

La contractilité myocardique est altérée lors d'un choc cardiogénique et à des stades tardifs d'autres formes de choc en raison de l'hypoxémie, de l'acidose et de la libération de divers médiateurs. Le traitement de l'acidose devrait se concentrer sur la correction de la cause ; du bicarbonate doit être administré par voie intraveineuse uniquement pour corriger une forte acidose métabolique persistante (pH < 7,0). Les médicaments qui nuisent à la performance cardiaque, par exemple les β-bloquants, doivent être arrêtés. Lorsque les signes de choc persistent malgré une restauration volémique adéquate (indiquée par une PVC [voir ci-dessous] de 8 à 12 mmHg), il faut administrer des agents inotropes. Ils le sont par une veine centrale de grand calibre et les effets doivent être surveillés attentivement. Le tableau 12.4 reprend les divers agents inotropes et leurs effets cliniques. Un agent particulier est choisi selon les valeurs de la pression artérielle moyenne, du débit cardiaque, mais aussi selon les préférences personnelles.

Traitement supplémentaire

Des vasodilatateurs, par exemple le nitroprusside de sodium et le dinitrate d'isosorbide, peuvent être utiles chez certains patients qui restent en vasoconstriction et oliguriques en dépit d'une restauration volémique adéquate et d'une pression

Tableau 12.4. Agents inotropes utilisés dans le traitement du choc

Agent inotrope	Effets sympathomimétiques et dopaminergiques (D) et indications cliniques principales
Adrénaline	À faibles doses (0,06–0,1 µg/kg/min), les effets β-adrénergiques prédominent avec augmentation du débit cardiaque et chute de la résistance vasculaire systémique (RVS). À doses élevées (> 0,18 µg/kg/min), les effets α_1-adrénergiques prédominent avec augmentation de la RVS. Cela peut augmenter la pression de perfusion rénale et la diurèse, mais une vasoconstriction excessive conduit à une diminution du débit cardiaque, à une oligurie et à une gangrène périphérique Puissant agent, utilisé en cas d'hypotension réfractaire
Noradrénaline	Principalement agoniste α-adrénergique. Particulièrement utile en cas d'hypotension et de RVS faible, par exemple choc septique
Dopamine	À faibles doses (1–3 µg/kg/min), agit principalement sur des récepteurs D_1, entraînant une vasodilatation sélective. À doses modérées – les récepteurs β_1 sont également stimulés avec augmentation du rythme cardiaque, de la contractilité myocardique et du débit cardiaque. À doses élevées (> 10 µg/kg/min), les effets adrénergiques α_1 prédominent avec augmentation de la RVS
Dopexamine	Analogue de la dopamine qui active les récepteurs β_2 ainsi que les récepteurs D_1 et les D_2. Inotrope positif faible et puissant vasodilatateur splanchnique, elle réduit la postcharge et améliore le flux sanguin vers les organes vitaux. Très utile en cas de débit cardiaque bas et de vasoconstriction périphérique
Dobutamine	Activité β_1 prédominante. Son activité minimale sur les récepteurs α et β_2 induit une vasodilatation. L'effet net est une augmentation du débit cardiaque avec diminution de la RVS
Milrinone et énoximone	Inhibiteurs de la phosphodiestérase avec effets inotropes et vasodilatateurs par des mécanismes non adrénergiques
Vasopressine	Augmente la pression sanguine et la RVS. Utilisée dans le choc septique, où les taux circulants de vasopressine sont anormalement bas

Récepteurs α_1-adrénergiques – situés dans la paroi vasculaire et cardiaque. Ils augmentent la RVS et la durée de la contraction cardiaque.
Récepteurs β_1-adrénergiques – situés dans le cœur ; leurs effets inotropes et chronotropes augmentent le débit cardiaque.
Récepteurs β_2-adrénergiques – situés dans les vaisseaux sanguins, ils induisent la vasodilatation
Les récepteurs D_1 postsynaptiques induisent une dilatation des vaisseaux mésentériques, rénaux, coronaires et cérébraux.
Les récepteurs D_2 présynaptiques causent une vasoconstriction en induisant la libération de noradrénaline.

artérielle satisfaisante. Enfin, chez les patients avec une dépression potentiellement réversible de la fonction ventriculaire gauche (par exemple un choc cardiogénique secondaire à une rupture du septum interventriculaire), une contrepulsion par ballon intra-aortique (CPIAB) sert de mesure temporaire pour maintenir la vie jusqu'au traitement chirurgical définitif.

Traitement spécifique de la cause

Dans tous les cas, si possible, il faut identifier la cause du choc afin d'administrer le traitement spécifique :

- *Choc septique*. Le traitement antibiotique d'une septicémie est abordé au chapitre 2. Il doit être choisi en fonction de la cause probable. En l'absence de directives cliniques utiles, une antibiothérapie intraveineuse « à l'aveugle » (par exemple le céfuroxime et la gentamicine) doit être lancée après avoir pris les mesures habituelles en cas d'infection : radiographie thoracique et cultures de sang, d'urine et des expectorations. Une ponction lombaire, une échographie et une TDM thoracique et abdominale sont utiles dans certains cas. Un abcès nécessite un drainage. La protéine C activée recombinante humaine et de l'hydrocortisone à faible dose améliorent les résultats chez certains patients en choc septique.
- Le *choc anaphylactique* doit être identifié et traité immédiatement (encadré 12.1– Urgence).

Surveillance

La surveillance s'exerce à la fois par la clinique et des procédés invasifs.

Clinique

Dans un cas simple, une évaluation de la perfusion cutanée, la prise du pouls, de la PA, de la PVJ

et du débit urinaire guideront le traitement. Une surveillance invasive supplémentaire sera nécessaire chez les patients gravement malades qui ne répondent pas au traitement initial.

Procédés invasifs

- *Pression artérielle.* Elle est enregistrée de manière continue par une canule intra-artérielle, généralement dans l'artère radiale.
- La *pression veineuse centrale* (PVC) est liée à la pression ventriculaire droite en fin de diastole ; elle dépend du volume de sang circulant, du tonus veineux, de la pression intrathoracique et de la fonction ventriculaire droite. La PVC est mesurée au moyen d'un cathéter veineux central (CVC) inséré, souvent sous contrôle échographique, dans la veine cave supérieure ou l'oreillette droite, par ponction percutanée d'une veine sous-clavière ou jugulaire interne. Le cathéter est relié à un manomètre (pour les lectures intermittentes de la PVC) ou à un système transducteur (pour des lectures continues affichées sur un moniteur). La PVC est mesurée chez un patient en décubitus dorsal, le transducteur étant aligné avec le milieu de l'aisselle (niveau de l'oreillette droite) ; les normes sont de 5 à 10 cm H_2O. D'autres points de repère sont préconisés et quel que soit celui choisi, il doit être utilisé à des occasions ultérieures. Une mesure isolée de la PVC est de valeur limitée ; une tendance fournie par des lectures répétées est beaucoup plus utile et devrait être considérée en conjonction avec d'autres paramètres, par exemple la pression artérielle et le débit urinaire. Dans un état de choc, la PVC peut être normale, car en dépit de l'hypovolémie, le tonus veineux est augmenté. Un meilleur procédé pour évaluer le volume circulatoire est la réponse à un test de perfusion (fig. 12.1). Un CVC est également utilisé pour la mesure de la saturation veineuse centrale de l'oxyhémoglobine ($ScvO_2$).
- Des *cathéters artériels pulmonaires*, aussi appelés cathéters de Swan-Ganz, mesurent le débit cardiaque et la pression artérielle pulmonaire d'occlusion, ce qui reflète la pression auriculaire gauche. En théorie, ces mesures devraient guider la réanimation circulatoire. Cependant, elles compliquent la tâche et l'on n'a pas démontré qu'elles amélioraient les résultats ; des techniques moins invasives sont de plus en plus utilisées.
- Le *débit cardiaque* est mesuré par échographie-Doppler œsophagienne et dilution de lithium ; le débit cardiaque est également mesuré par échocardiographie transœsophagienne.

Insuffisance respiratoire

L'insuffisance respiratoire survient lorsque les échanges gazeux pulmonaires sont suffisamment réduits pour provoquer une hypoxémie avec ou sans hypercapnie. En termes pratiques, l'insuffisance respiratoire est présente quand la P_aO_2 est <8 kPa (60 mmHg) ou la P_aCO_2 est > 7 kPa (55 mmHg).

Elle peut être divisée en deux types (tableau 12.5) :

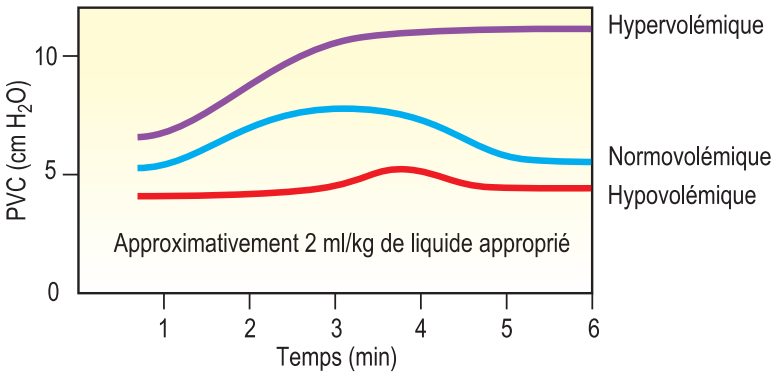


Figure 12.1. Effet sur la pression veineuse centrale d'une perfusion rapide de liquide chez des patients dont la PVC est restée dans les normes.
(Source : Sykes MK. Venous pressure as a clinical indication of adequacy of transfusion. Annals of the Royal College of Surgeons of England 1963 ; 33 : 185–197.)

Tableau 12.5. Causes d'insuffisance respiratoire

Type 1	Type 2
Œdème pulmonaire	MPOC
Pneumonie	Asthme aigu et grave mettant la vie en danger
Asthme aigu et grave	Faiblesse musculaire respiratoire, par exemple syndrome de Guillain-Barré
Pneumothorax	Dépression du centre respiratoire, par exemple prise de sédatif
MPOC	Apnée du sommeil
Embolie pulmonaire	Déformations de la paroi thoracique
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	Inhalation de corps étranger
Fibrose pulmonaire	
Shunts cardiaques droite-gauche	

MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique.

- insuffisance respiratoire de type 1 dans laquelle la P_aO_2 est faible et la P_aCO_2 est normale ou basse. Elle est le plus souvent causée par des maladies qui endommagent le tissu pulmonaire. L'hypoxémie est due à une inadéquation de la ventilation et de la perfusion ou à des shunts entre circulations droite et gauche ;
- insuffisance respiratoire de type 2 dans laquelle la P_aO_2 est faible et la P_aCO_2 est élevée. Elle est causée par une hypoventilation alvéolaire.

Surveillance

Clinique

L'évaluation devrait être faite sur les critères suivants : tachypnée, tachycardie, sueurs, pouls paradoxal, utilisation des muscles accessoires de la respiration, récession intercostale et incapacité de parler. Des signes de rétention de dioxyde de carbone peuvent être présents, tels que astérixis (battements des mains tendues), pouls bondissant, chaleur cutanée et œdème papillaire.

Oxymétrie de pouls

Un oxymètre léger placé sur un lobe d'oreille ou un doigt peut lire en continu la saturation en oxygène par mesure de la quantité changeante de lumière transmise à travers le sang artériel. Les normes vont de 95 à 100 %, mais en général, si la saturation est supérieure à 90 %, l'oxygénation peut être considérée comme adéquate. Bien que simple et fiable, cet instrument n'est pas très sensible aux variations de l'oxygénation. Par ailleurs, il ne donne aucune indication sur la rétention de dioxyde de carbone.

Capacité vitale forcée (CVF)

Chez les patients atteints d'affections neuromusculaires aiguës, par exemple le syndrome de Guillain-Barré et la myasthénie, la CVF sert au suivi de l'évolution. L'admission en USI est recommandée lorsque la CVF est inférieure à 20 ml/kg et, généralement, une intubation et une ventilation deviennent nécessaires lorsque la CVF tombe à 10 ml/kg.

Analyse des gaz artériels

L'analyse du sang artériel mesure la P_aO_2, la P_aCO_2, la saturation en oxygène, le pH et le bicarbonate ; les valeurs normales figurent dans le tableau 12.6. Dans l'insuffisance respiratoire de type 2, la rétention de dioxyde de carbone provoque une augmentation de la P_aCO_2 et de la concentration en H^+, entraînant une acidose respiratoire. Dans l'insuffisance chronique de type 2, par exemple la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou des malformations de la paroi thoracique, la concentration en bicarbonate est également élevée à la suite de sa rétention rénale ; ainsi, le pH peut être normalisé partiellement ou complètement par cette compensation métabolique (voir fig. 8.5). Dans l'insuffisance respiratoire de type 1 ou en cas d'hyperventilation, la P_aCO_2 et la concentration en H^+ peut diminuer et entraîner une alcalose respiratoire. D'autres anomalies de l'équilibre acidobasique sont décrites au chapitre 8.

Tableau 12.6. Valeurs normales pour les gaz du sang artériel

pH	7,35–7,45
P_aCO_2	4,3–6,0 kPa
P_aO_2	10,5–14 kPa
Excès de base	± 2 mmol/l
HCO_3	22–26 mmol/l
Saturation en O_2	95–100 %

Capnographie

La capnographie mesure en continu, sur plusieurs respirations, les concentrations de dioxyde de carbone dans l'air expiré ; elle est obligatoire chez les patients sous intubation trachéale en dehors d'une USI.

Soins

Les soins comprennent une oxygénothérapie d'appoint, le contrôle des sécrétions, le traitement d'une éventuelle infection pulmonaire ainsi que le contrôle de l'obstruction des voies aériennes et de l'œdème pulmonaire. Il est également nécessaire de corriger tout ce qui affaiblit les muscles respiratoires, comme une hypokaliémie, une hypophosphatémie ou la dénutrition. Chez la plupart des patients, l'oxygène est administré par un masque facial ou des canules nasales. Avec ces dispositifs et des débits compris entre 6 et 10 l, la concentration d'oxygène inspiré varie de 35 à 55 %. Chez les patients avec un dioxyde de carbone chroniquement élevé (par exemple en cas de MPOC), l'hypoxie, plutôt que l'hypercapnie, soutient la respiration, et donc un masque fixe, plus performant (par exemple des masques Venturi), doit être utilisé, car il permet un contrôle précis de la concentration d'oxygène. Des stimulants respiratoires, comme le doxapram, ont un rôle très limité dans le traitement.

Assistance respiratoire

Une assistance respiratoire est nécessaire lorsque les mesures décrites ci-dessus ne sont pas suffisantes. Le type dépend de la pathologie sous-jacente et de la gravité clinique. Avant de ventiler les patients souffrant d'une maladie pulmonaire chronique grave, il faut tenir compte du fait que ceux qui sont gravement handicapés auront de la peine à se passer de la ventilation.

- La *pression positive continue (PPC)* est utilisée en cas d'insuffisance respiratoire aiguë de type 1. Le patient respirant spontanément, l'oxygène est administré sous pression par un masque facial bien ajusté (ventilation non invasive à pression positive [VNIPP]) ou un tube endotrachéal. L'oxygénation et la capacité vitale s'améliorent et les poumons deviennent moins rigides.
- La *pression positive à deux niveaux* (*bilevel positive airway pressure* [BiPAP]) fournit une assistance pendant la phase inspiratoire et empêche la fermeture des voies aériennes pendant la phase expiratoire. L'indication principale de la BiPAP en cas d'urgence est une exacerbation aiguë de MPCO chez des patients qui ne nécessitent pas d'intubation ni de ventilation immédiates. Chez ces patients, elle est indiquée quand une acidose respiratoire décompensée persiste (pH < 7,35 et P_aCO_2 > 6 kPa) après un traitement médical maximal immédiat sous oxygénothérapie contrôlée durant moins de 1 heure. La BiPAP réduit la nécessité d'une intubation, la mortalité et le séjour à l'hôpital. Elle est appliquée aussi longtemps que possible pendant les premières 24 heures et poursuivie jusqu'à résolution de l'exacerbation aiguë, généralement en 2 à 3 jours. Les contre-indications sont les suivantes : lésions du visage ou des voies respiratoires (brûlure, traumatisme, chirurgie), vomissements, obstruction permanente des voies respiratoires supérieures, pneumothorax non drainé, incapacité de protéger les voies aériennes, occlusion intestinale, confusion, agitation et refus de traitement par le patient.
- La *ventilation à pression positive intermittente (VPPI)* nécessite une intubation trachéale et donc une anesthésie si le patient est conscient. Le tableau 12.7 énumère les indications de ventilation mécanique. Les effets bénéfiques sont : une élimination du dioxyde de carbone plus efficace, une meilleure oxygénation et la suppression de l'effort de ventilation, ce qui soulage la fatigue du patient. Des concentrations élevées d'oxygène (jusqu'à 100 %) peuvent être administrées avec précision. Si une oxygénation adéquate ne peut être atteinte, une pression positive peut être maintenue à un niveau choisi tout au long de l'expiration au moyen d'une vanne de résistance placée sur la branche expiratoire du circuit. C'est ce que l'on appelle une pression expiratoire positive (PEP), son effet principal étant la réexpansion des zones pulmonaires sous-ventilées, réduisant ainsi les shunts tout en augmentant la P_aO_2.
- La *ventilation obligatoire intermittente (VOI)* permet au patient ventilé de respirer spontanément entre les volumes courants obligatoires délivrés

Tableau 12.7. Indications pour la VPPI

Indication	Commentaire
Insuffisance respiratoire aiguë	Avec des signes de détresse respiratoire grave malgré un traitement maximal : – fréquence respiratoire > 40/min – patient incapable de parler – patient épuisé, confus ou agité
	Augmentation de la $PaCO_2$ > 8 kPa
	Hypoxémie extrême < 8 kPa, malgré l'oxygénothérapie
Défaillance ventilatoire aiguë, par exemple myasthénie	À instaurer lorsque la capacité vitale est tombée à 10–15 ml/kg
Syndrome de Guillain-Barré	P_aCO_2 élevée, surtout si elle continue à augmenter – indication urgente de ventilation mécanique
Ventilation postopératoire prophylactique	Pour les patients à haut risque
Traumatisme crânien	Avec œdème cérébral aigu. La pression intracrânienne est diminuée par l'hyperventilation élective car cela réduit le débit sanguin cérébral
Traumatisme	Par exemple blessure thoracique et contusion pulmonaire
Grave insuffisance ventriculaire gauche	
Coma avec difficultés respiratoires	Par exemple suite à un surdosage de médicament

par le respirateur. Ceux-ci coïncident avec les efforts respiratoires du patient. Elle est utilisée comme méthode de sevrage de la ventilation artificielle, ou comme alternative à la VPPI.

Les principales complications de l'intubation et de la ventilation assistée sont les suivantes :

- traumatisme du tractus respiratoire supérieur par la sonde endotrachéale ;
- infection pulmonaire secondaire ;
- barotraumatisme – une surdistension pulmonaire et une rupture alvéolaire peuvent se manifester par un pneumothorax sous tension (voir chap. 11) et une présence d'air dans les espaces profonds ;
- réduction du débit cardiaque – l'augmentation de la pression intrathoracique pendant la ventilation contrôlée empêche le remplissage cardiaque et diminue le débit cardiaque ;
- distension abdominale due à un iléus intestinal – cause inconnue ;
- augmentation de la vasopressine et réduction de la sécrétion du peptide natriurétique auriculaire. Avec une chute du débit cardiaque et une perfusion rénale réduite, cela conduit à la rétention de sel et d'eau.

Lésion pulmonaire aiguë et syndrome de détresse respiratoire aiguë

Le syndrome de lésion pulmonaire aiguë (SLPA) et le syndrome, encore plus grave, de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sont des défaillances respiratoires caractérisées par une perte de la compliance pulmonaire (poumons rigides), des infiltrats pulmonaires bilatéraux diffus et une hypoxémie réfractaire qui surviennent à la suite d'un facteur précipitant reconnu et en l'absence d'œdème pulmonaire cardiogénique, c'est-à-dire en l'absence de signes cliniques d'hypertension auriculaire gauche.

Étiologie

Le facteur précipitant le plus fréquent est une septicémie. Les autres causes sont : un traumatisme, des brûlures, une pancréatite, une embolie graisseuse ou de liquide amniotique, une pneumonie d'aspiration ou une intervention sous circulation extracorporelle.

Physiopathologie

L'œdème pulmonaire, qui est la conséquence principale, est dû à l'augmentation de la perméabilité vasculaire causée par divers médiateurs inflammatoires. Un œdème peut comprimer les vaisseaux et entraîner ainsi une hypertension artérielle pulmonaire, qui sera exacerbée, plus tard, par une vasoconstriction due à une activité accrue du système nerveux autonome. Il se forme alors un exsudat hémorragique intra-alvéolaire, riche en plaquettes, fibrine et facteurs de coagulation. Cela inactive le surfactant, stimule l'inflammation et favorise la formation de membrane hyaline. Ces changements peuvent induire une fibrose pulmonaire progressive.

Caractéristiques cliniques

Tachypnée, hypoxie croissante et respiration pénible sont les manifestations initiales. La radiographie thoracique montre une ombre diffuse bilatérale, qui peut évoluer vers un estompement complet des structures pulmonaires.

Soins

Ils sont fondés sur le traitement de l'affection sous-jacente. L'œdème pulmonaire devrait être limité par une restriction hydrique, des diurétiques et, si ces mesures échouent, par une hémofiltration. Des aérosols de surfactant ou d'une prostacycline et l'inhalation d'oxyde nitrique sont des traitements expérimentaux dont l'efficacité dans le traitement du SDRA reste à prouver. Des changements de position répétés, sur le dos puis sur le ventre et vice versa, peuvent atténuer les pressions sur les voies aériennes et augmenter la proportion d'oxygène inspiré en cas d'hypoxémie grave.

Pronostic

La mortalité a diminué au cours de la dernière décennie, mais elle reste à 30 à 40 %, la plupart des patients mourant de septicémie. Le pronostic dépend beaucoup de la cause sous-jacente, et s'aggrave fortement avec l'âge et le développement d'une défaillance multiviscérale.

Médicaments, intoxications et alcoolisme

CHAPITRE 13

Prescription de médicaments

Les médicaments ne doivent être prescrits que s'ils sont nécessaires, et dans tous les cas, le bénéfice attendu doit être confronté au risque des effets indésirables. Pendant la grossesse et l'allaitement, les risques pour le fœtus ou le bébé doivent être pris en compte en plus de ceux encourus par la mère. Les noms des médicaments et des préparations doivent être écrits en entier. Si des médicaments génériques sont disponibles, ils doivent être choisis, sauf dans de rares circonstances où il faut éviter des différences pharmacocinétiques entre préparations; c'est le cas par exemple pour la théophylline à libération modifiée. Les noms suivis du symbole® sont, ou ont été, utilisés comme noms commerciaux dans le monde occidental.

Concordance en thérapie médicamenteuse

Selon certaines estimations, environ un tiers des médicaments prescrits à long terme ne sont pas utilisés de manière optimale. L'objectif du concept de concordance est d'assurer une utilisation plus efficace des médicaments. Une consultation concordante est un dialogue entre un professionnel de la santé et un patient dans lequel les décisions thérapeutiques prennent en compte les points de vues des deux interlocuteurs. Les termes anciens de non-observance ou de non-adhésion à la posologie ont une connotation paternaliste et dogmatique, le patient ne participant que peu à la planification de son traitement. Simplifier une cure médicamenteuse peut améliorer la concordance. Par exemple, une prise ou deux par jour est préférable à trois ou quatre et la combinaison des médicaments dans une seule préparation diminue le nombre de prises, mais avec le désavantage de ne pouvoir ajuster les doses de chaque ingrédient. L'utilisation d'un pilulier à compartiments multiples est souvent utile, en particulier pour les personnes âgées.

Un entretien avec le patient à propos des médicaments qui lui sont prescrits doit porter sur les points suivants.

- La nature du médicament; comment et quand le prendre.
- Les bénéfices thérapeutiques attendus.
- Les effets indésirables probables ou graves; comment réagir si ceux-ci semblent se manifester?
- Que se passera-t-il si les médicaments ne sont pas pris?
- Si nécessaire, comment arrêter le traitement ou réduire la posologie?
- Choisir entre des médicaments et un traitement non pharmacologique.

L'essentiel pour la médecine générale
© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Effets indésirables

Tout médicament ou vaccin peut produire des effets indésirables ou inattendus. Les professionnels de santé (médecins, dentistes, médecins légistes, pharmaciens, infirmières) et, dans certains pays, les patients et les soignants, sont encouragés à signaler les réactions indésirables (même en cas de doute sur la causalité) à l'organisme de réglementation compétent. En France, les patients et les associations de patients ont désormais la possibilité de déclarer directement les effets indésirables des médicaments par le biais d'un formulaire proposé en ligne (au format pdf) par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (NdT). Il est donc possible de déclarer les effets indésirables liés à un médicament, mais aussi les mauvais usages, abus ou erreurs médicamenteuses (avérés ou potentiels) auprès du Centre régional de pharmacovigilance dont les patients dépendent géographiquement (les coordonnées des Centres étant indiquées sur le formulaire). Ces rapports constituent un système d'alerte précoce relevant des réactions non constatées antérieurement. Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets indésirables et aux interactions médicamenteuses en raison de la comorbidité, de la polymédication et des changements dans la distribution des médicaments liés à une réduction de la masse corporelle et surtout du volume d'éjection systolique atteignant le cerveau (ce qui explique pourquoi les personnes âgées sont plus vulnérables aux effets des médicaments agissant au niveau central). Une altération des fonctions rénale et hépatique peut nécessiter une réduction de la posologie ou contre-indiquer certains médicaments.

Rédaction d'une ordonnance

Toutes les prescriptions doivent être rédigées de manière lisible et indélébile; elles doivent être datées et le nom du médicament écrit en entier ou sous forme d'abréviations officiellement approuvées, reprises généralement dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP). La prescription doit inclure le nom complet du prescripteur (avec adresse pour les prescriptions en ambulatoire) ainsi que nom, adresse et date de naissance ou âge du patient. En milieu hospitalier, les prescriptions doivent aussi comporter le numéro d'identification du patient et la liste des allergies médicamenteuses. Le prescripteur doit signer chaque ordonnance. De nombreux hôpitaux et autorités locales ont émis leurs propres directives et réglementations, en particulier pour la prescription d'antibiotiques. Parmi les erreurs médicales, celles liées aux ordonnances sont les plus courantes : erreur sur la nature du médicament, posologie incorrecte en raison d'une mauvaise écriture, voie d'administration inadéquate et prescription d'un médicament à un patient dont l'allergie à ce produit était établie.

Bonnes pratiques en matière de prescription

- Écrire clairement et de manière lisible.
- Inclure la dose, la fréquence des prises, la voie d'administration et la date de début pour chaque médicament. La durée du traitement, par exemple des antibiotiques, doit également être indiquée.
- Pour les administrations intraveineuses, le nom et le volume du liquide diluant ou de perfusion, ou les deux, doivent être mentionnés.
- Lorsque les médicaments sont prescrits en fonction du poids corporel, par exemple mg/kg, la dose totale effective doit être indiquée.
- Pour les médicaments à prendre en fonction des besoins, la spécification de la dose maximale et de la fréquence maximale est obligatoire.
- Des ordonnances existantes ne devraient pas être corrigées. La prescription doit être réécrite si un changement est nécessaire.
- Les abréviations sont une cause importante d'incidents cliniques et devraient être évitées : utilisez microgramme et non µg, nanogramme et non ng, unités et non U ou u.
- Le recours aux décimales est à éviter; par exemple, il faut utiliser 125 microgrammes et non 0,125 mg.

Médicaments spécifiques

Chaque chapitre a énuméré certains des médicaments couramment prescrits, en particulier par les jeunes médecins. Les doses indiquées sont pour les adultes. Une liste complète des interactions médicamenteuses et des ajustements des posologies en cas d'insuffisance rénale ou hépatique déborde la

portée du présent ouvrage, et les lecteurs doivent se reporter au RCP, qui fournit également des recommandations pour la prescription des médicaments à la femme enceinte ou allaitante.

Intoxications médicamenteuses

Dans de nombreux hôpitaux du monde développé, l'intoxication aiguë est l'une des causes les plus communes de l'admission urgente dans un service médical. Les circonstances de l'empoisonnement peuvent être les suivantes :

- délibérées :
  - automutilation ou suicide ;
  - maltraitance des enfants ou syndrome de Munchausen par procuration ;
  - par un tiers (homicide ou drogue illicite).
- accidentelles :
  - chez les enfants ;
  - erreur de dosage par le patient ou le médecin ;
  - usage récréatif, par exemple l'héroïne, la méthadone et la cocaïne.
- professionnelles :
- environnementales ;
  - plantes, aliments, piqûres et morsures.

L'auto-intoxication est la façon la plus commune par laquelle les gens tentent de se suicider (automutilation) et par laquelle ils y parviennent. Les autres moyens d'automutilation et de suicide sont généralement violents, par exemple pendaison, arme à feu ou noyade. En Europe, les adultes admis à l'hôpital pour auto-intoxication par des médicaments ont pris le plus souvent du paracétamol, des benzodiazépines, des antidépresseurs, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou de l'aspirine. Dans de nombreux cas, plus d'une substance a été prise ; l'alcool est souvent un poison secondaire. En dehors de l'hôpital, où la plupart des décès se produisent, la cause la plus fréquente est une intoxication délibérée par inhalation de monoxyde de carbone présent dans les gaz d'échappement de voiture. On l'observe également dans les cas d'asphyxie accidentelle par le gaz naturel libéré par un appareil défectueux. Dans les pays en développement, l'ingestion de pesticides, de combustibles de chauffage, d'antipaludiques et de remèdes traditionnels est une cause fréquente d'empoisonnement.

La majorité des cas (80 %) d'auto-intoxication ne nécessite pas de prise en charge médicale intensive, mais tous exigent de la bienveillance et de la compréhension envers les circonstances qui ont déclenché ce geste. Le patient et la famille peuvent avoir besoin de l'aide d'un psychiatre (voir ci-dessous) et les services compétents devraient être contactés pour résoudre les problèmes familiaux et sociaux.

Caractéristiques cliniques

À leur arrivée à l'hôpital, 80 % des adultes sont conscients et le diagnostic d'auto-intoxication repose généralement sur l'anamnèse. Pour le patient inconscient, la description des circonstances par l'entourage est utile, le diagnostic pouvant aussi être déduit d'une note exprimant une volonté de suicide ou des flacons de comprimés retrouvés sur place par les ambulanciers. Pour identifier des comprimés, on peut consulter une base de données qui montre des images de haute qualité de milliers de comprimés, de gélules et de produits connexes permettant l'identification visuelle des médicaments. Tout patient dont la conscience est altérée doit toujours faire penser à la possibilité d'une overdose de médicaments.

À l'arrivée à l'hôpital, le patient doit être évalué de toute urgence (voies aériennes, respiration, circulation) et le stade du coma défini à partir de l'échelle de Glasgow (voir tableau 17.6).

Le tableau 13.1 présente les signes physiques qui peuvent faciliter l'identification des agents responsables de l'intoxication.

Examens

Après une surdose, un échantillon de sang devrait être prélevé au moment approprié si les produits suivants sont susceptibles d'avoir été utilisés : aspirine, digoxine, éthylène glycol, fer, lithium (ne pas utiliser un tube contenant de l'héparine de lithium comme anticoagulant), méthanol, paracétamol ou théophylline. Les résultats des dosages de ces médicaments seront précieux pour les décisions thérapeutiques. Le dépistage des médicaments dans le sang et l'urine est aussi parfois utile chez

Tableau 13.1. Signes physiques d'intoxication

Caractéristiques	Poisons probables
Pupilles contractées	Opioïdes Insecticides organophosphorés Agents neurotoxiques
Pupilles dilatées	Antidépresseurs tricycliques Amphétamines Cocaïne Médicaments antimuscariniques
Strabisme divergent	Antidépresseurs tricycliques
Nystagmus	Phénytoïne Carbamazépine
Perte de vision	Méthanol Quinine
Œdème papillaire	Monoxyde de carbone Méthanol
Convulsions	Antidépresseurs tricycliques Théophylline Opioïdes Acide méfanamique Isoniazide Amphétamines
Réactions dystoniques	Métoclopramide Phénothiazines
Délire et hallucinations	Médicaments antimuscariniques Amphétamines Cannabis Récupération d'une surdose d'antidépresseur tricyclique
Hypertonie et hyperréflexie	Antidépresseurs tricycliques Médicaments antimuscariniques
Acouphènes et surdité	Salicylates Quinine
Hyperventilation	Salicylates Herbicides phénoxyacétate Théophylline
Hyperthermie	MDMA (ecstasy)
Phlyctènes	Surviennent habituellement chez les patients comateux
Lèvres et peau rouge cerise	Intoxication au monoxyde de carbone

MDMA : 3,4-méthylène-dioxy-N-méthylamphétamine.

un patient inconscient, gravement atteint et dont la cause du coma est inconnue. D'autres investigations dépendent des médicaments ingérés, de leur impact probable sur la fonction métabolique et cardiorespiratoire ainsi que de l'évaluation clinique du patient, par exemple les gaz du sang artériel chez le patient comateux.

Soins

La plupart des patients auto-intoxiqués ne nécessitent que des soins généraux et de soutien des fonctions vitales. Cependant, pour quelques médicaments, une thérapie additionnelle est requise. La base de données des centres antipoison fournit des renseignements à jour sur le diagnostic, la prise en charge et le traitement des patients souffrant d'une exposition à un large éventail de substances et produits. Ce devrait être le premier point de référence dans tous les cas d'empoisonnement. Le tableau 13.2 résume les mesures à prendre devant un patient victime d'une surdose.

Réanimation d'urgence

- Coucher le patient en décubitus latéral gauche pour réduire le risque d'aspiration.
- Dégager les voies aériennes et intuber si le réflexe nauséeux est absent.
- Administrer de l'oxygène à 60 % par masque facial chez les patients non intubés.
- Une ventilation est parfois nécessaire en cas de troubles respiratoires.
- Traiter l'hypotension, les arythmies et les convulsions.
- Surveiller la fonction respiratoire (analyse des gaz artériels ou oxymétrie de pouls) et l'ECG chez certains patients.
- Prendre la température avec un thermomètre épitympanique, qui permet une lecture des températures basses, et traiter l'hypothermie.

Prévention de l'absorption du médicament

Les mesures qui suivent sont réservées aux patients qui ont ingéré une dose excessive, potentiellement dangereuse, voire mortelle.

- Le *lavage gastrique* est rarement utilisé en raison du risque de complications et uniquement s'il peut être pratiqué 1 heure après l'ingestion.

Tableau 13.2. Principes de la prise en charge de patients qui ont tenté de s'empoisonner

1. Réanimation d'urgence
2. Prévention d'une nouvelle ingestion des médicaments
3. Accélération de l'élimination du médicament
4. Administration d'un antidote spécifique du médicament
5. Consultation d'un psychiatre

Par un tube de gros calibre orogastrique, le patient étant en décubitus latéral gauche, 200 à 300 ml d'eau tiède ou de solution saline à 0,9 % sont instillés dans l'estomac puis aspirés, la manœuvre étant répétée jusqu'à élimination d'un maximum du produit toxique. Cette manœuvre est contre-indiquée si les voies respiratoires ne sont pas protégées ou si le produit ingéré est de l'essence, de la paraffine ou un agent corrosif. Les complications peuvent être une aspiration pulmonaire et une perforation de l'œsophage.

- Le *charbon actif* (50 g par voie orale) adsorbe le toxique résiduel dans l'intestin. Il n'est administré que si la substance en cause a été prise il y a moins d'une heure et est absorbable par le charbon ; c'est le cas pour l'aspirine, la digoxine, le paracétamol et les barbituriques.
- L'*irrigation intestinale totale* n'est pratiquée que pour des ingestions potentiellement toxiques de fer, de lithium, de médicaments à libération prolongée ou à enrobage entérique et de paquets de drogue ingérés. Une solution électrolytique de polyéthylène glycol, par exemple Klean-Prep®, est infusée par une sonde nasogastrique (1 à 2 l/h) jusqu'à ce que l'effluent rectal devienne clair (habituellement 3 à 6 heures).

Augmentation de l'élimination du médicament

- Des *doses multiples de charbon activé* (50 g toutes les 4 heures jusqu'à ce que le charbon apparaisse dans les selles ou que le patient récupère) interrompent la recirculation entérohépatique ou entéro-entérique. Ce traitement est utilisé uniquement chez les patients qui ont ingéré une quantité potentiellement mortelle de carbamazépine, de phénobarbital, de dapsone, de quinine ou de théophylline.
- Une *alcalinisation urinaire* augmente le pH urinaire et favorise l'élimination des salicylates. Actuellement, son utilisation est rare.
- L'*hémodialyse* est utilisée en cas d'empoisonnement grave par du lithium, de l'éthanol, du méthanol, de l'éthylène glycol et un salicylate (voir ci-dessous).

Inhiber les effets des poisons

Pour quelques médicaments, des antidotes spécifiques sont disponibles ; il en sera question dans les sections consacrées aux intoxications par un médicament donné.

Évaluation psychiatrique

Tout patient qui s'est automutilé risque de récidiver ; dès lors, une évaluation approfondie de cette tendance suicidaire est nécessaire (tableau 13.3). Chez certains patients, souvent des jeunes femmes, l'acte n'était pas prémédité ; elles n'ont aucun désir de mourir et les comprimés ont été avalés en réaction à une situation aiguë, par exemple une dispute avec leur petit ami. Le risque de suicide est faible et une consultation psychiatrique formelle n'est pas toujours nécessaire. En l'absence de problèmes médicaux potentiels, ces patientes n'ont pas forcément besoin d'être hospitalisées, à condition qu'elles trouvent chez elles un soutien social et affectif suffisant. Chez d'autres patients, l'intention suicidaire est évidente : l'acte a été planifié, une note signifiant l'intention a été rédigée et les préparatifs ont été dissimulés. Ces patients ne peuvent évidemment quitter l'hôpital sans un suivi psychiatrique.

Effets secondaires propres à certains médicaments

Dans cette section, seuls des traitements spécifiques seront décrits. Les principes généraux de prise en charge d'une auto-intoxication doivent toujours être appliqués.

Tableau 13.3. Lignes directrices pour la prise en charge de patients automutilés

Questions à poser : en cas d'une réponse positive, soyez particulièrement attentifs
• La tentative a-t-elle été déclenchée par une cause ou un facteur précipitant évident ? • L'acte était-il prémédité ou impulsif ? • Le patient a-t-il laissé une note à propos de sa tentative de suicide ? • Le patient a-t-il pris la peine de ne pas être découvert ? • La tentative a-t-elle eu lieu dans un environnement étrange ? • Le patient recommencerait-il ?
Autres facteurs pertinents
• La crise est-elle résolue ou le facteur précipitant neutralisé ? • L'intention de suicide persiste-t-elle ? • Le patient aurait-il des symptômes psychiatriques ? • Quel est le système de soutien social du patient ? • Le patient s'est-il déjà automutilé antérieurement ? • Y a-t-il quelqu'un dans la famille qui s'est suicidé ou a tenté de le faire ? • Le patient est-il atteint d'une maladie physique ?
Intervention d'un psychiatre
Les indications absolues sont : • Une dépression clinique • Une maladie psychotique quelconque • Une tentative de suicide clairement planifiée et non destinée à être découverte • Intention suicidaire persistante • Choix d'une méthode violente
Autres indications fréquentes : • Abus d'alcool ou de drogues • Patients de plus de 45 ans, surtout s'il s'agit d'hommes, et jeunes adolescents • Ceux dont des parents au premier degré se sont suicidés ou ont tenté de le faire • Ceux qui souffrent d'une maladie physique grave • Ceux qui vivent seuls ou sans aucun soutien • Ceux qui sont confrontés à une crise majeure non résolue • Tentative de suicide persistante • Tout patient qui vous préoccupe

Aspirine

En cas de surdosage de l'aspirine (salicylate), la stimulation du centre respiratoire amplifie directement l'intensité et la fréquence de la respiration, ce qui aboutit à une alcalose respiratoire. Comme mécanisme compensatoire, l'excrétion rénale de bicarbonate et de potassium entraîne une acidose métabolique, signe d'intoxication grave. Les salicylates interfèrent également avec le métabolisme glucidique, lipidique, protéique et la phosphorylation oxydative. Cela contribue à une augmentation du lactate, du pyruvate et des corps cétoniques, tout cela contribuant à l'acidose.

Caractéristiques cliniques

Acouphènes, nausées et vomissements, hyperventilation, hyperthermie et transpiration avec tachycardie sont les symptômes principaux. Cependant, même avec des concentrations plasmatiques élevées de salicylate, certains patients peuvent n'être en rien éprouvés. L'ingestion de 10 à 20 g d'aspirine par un adulte (ou un dixième de ce montant pour un enfant) provoquera probablement une toxicité modérée à sévère.

En cas d'intoxication grave (concentration plasmatique du salicylate > 700 mg/l; 5,07 mmol/l), la perméabilité capillaire accrue peut entraîner un œdème cérébral et pulmonaire. Coma et dépression respiratoire sont possibles si l'intoxication est grave, mais plus fréquemment ils sont dus à l'ingestion simultanée d'alcool ou d'un autre médicament.

Examens

- Concentration plasmatique de salicylate. Le maximum est habituellement atteint 2 à 4 heures après l'ingestion, mais il peut être retardé jusqu'à 24 heures. Par un premier dosage à l'admission répété après 2 à 4 heures, on peut détecter l'augmentation des concentrations.
- Urée, électrolytes et glucose dans le sérum (une hypoglycémie est possible).
- Temps de prothrombine (peut être prolongé).
- Radiographie thoracique et gaz du sang artériel.

Soins

- Perfusion intraveineuse de liquide pour corriger la déshydratation et l'hypokaliémie.
- Vitamine K par voie intraveineuse (10 mg) pour corriger l'hypoprothrombinémie.
- Éventuellement charbon actif.

- Alcalinisation des urines si le salicylate plasmatique > 500 mg/l (> 3,62 mmol/l). Perfuser 225 ml de bicarbonate de sodium 8,4 % par voie intraveineuse pendant 1 heure pour assurer un pH urinaire (mesurée par un pH-mètre ou du papier indicateur à échelle étroite) > 7,5 et de préférence proche de 8,5. L'augmentation du pH urinaire de 5 à 8 augmente de 10 à 20 fois l'excrétion urinaire du salicylate.
- Hémodialyse si le salicylate plasmatique > 700 mg/l (5,07 mmol/l).

Paracétamol (acétaminophène)

En cas de surdosage, le paracétamol peut provoquer une nécrose hépatique mortelle; c'est la forme la plus commune d'empoisonnement rencontrée aujourd'hui en Europe. Le paracétamol est transformé en un métabolite toxique, la *N*-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), qui est normalement inactivé par conjugaison avec le glutathion réduit. Après surdosage, le glutathion est épuisé et la NAPQI se lie de manière covalente aux groupes sulfhydryles de la membrane des hépatocytes et provoque leur nécrose. Celle-ci peut déjà survenir à la dose de 7,5 g (15 comprimés), et la mort à la dose de 15 g. Le temps de prothrombine ou le rapport international normalisé (RIN) est le meilleur guide de la gravité de l'atteinte hépatique.

Caractéristiques cliniques

Le danger principal est l'insuffisance hépatique, qui se manifeste généralement 72 à 96 heures après l'ingestion du médicament. Les symptômes initiaux sont : malaise généralisé, nausées et vomissements, la conscience étant préservée sauf si un autre médicament a été pris en même temps. Une nécrose tubulaire aiguë peut survenir en l'absence d'insuffisance hépatique grave.

Soins

Le traitement dépend de l'intervalle entre l'ingestion et les premières manifestations ainsi que des concentrations plasmatiques de paracétamol (encadré 13.1 – Urgence et fig. 13.1). En cas de surdosage échelonné, les taux sont peu fiables. La *N*-acétylcystéine (NAC) est le traitement de choix et accroît la disponibilité du glutathion, mais elle peut susciter des réactions anaphylactoïdes (urticaire, angio-œdème, bronchospasme, hypotension); il faut alors, après avoir arrêté la perfusion, administrer un antihistaminique (par exemple 10 à 20 mg IV de chlorphéniramine) et reprendre la perfusion une fois que la réaction a disparu. Les patients qui développent des lésions hépatiques avec un RIN élevé devraient rester à l'hôpital jusqu'à ce que les valeurs soient revenues à la normale. Le plasma frais congelé ne devrait normalement pas être administré aux patients avec un RIN élevé, car l'évolution du RIN est utile pour l'évaluation du pronostic et la décision éventuelle de greffe. Le plus tôt possible, il faudra solliciter l'aide d'une unité d'hépatologie, les critères

ENCADRÉ 13.1 – URGENCE

Traitement d'une intoxication au paracétamol*

- Prenez du sang pour le dosage du paracétamol (4 h, ou plus, après l'ingestion), hémogramme, RIN, activité ALT, créatinine et glucose plasmatiques
- Lavage gastrique ou dose unique de charbon activé s'il ya lieu
- Perfusez par voie IV de la NAC dans du glucose à 5 % immédiatement, sans attendre le taux de paracétamol, si le surdosage est potentiellement grave (>150 mg/kg) :
  – 150 mg/kg dans 200 ml en 15 min, puis
  – 50 mg/kg dans 500 ml en 4 h, puis
  – 100 mg/kg dans 1 litre en 16 h
- La décision de poursuivre le traitement dépend du taux de paracétamol et du nomogramme (fig. 13.1). Le traitement peut être interrompu si la concentration plasmatique du paracétamol passe en dessous du seuil de référence et si les valeurs du RIN, de créatinine et d'ALT plasmatiques sont normales
- Chez les patients admis plus de 24 heures après l'ingestion, il ne faut pas commencer la perfusion de NAC avant que les résultats des examens et des conseils d'un toxicologue n'aient été obtenus
- Répéter les examens sanguins (sauf le dosage du paracétamol) à la fin du traitement à la NAC. Si le patient est asymptomatique et si les examens sont normaux, le risque de complications graves est faible et le patient peut rentrer chez lui

* ALT : alanine transférase ; NAC : N-acétylcystéine ; RIN : rapport international normalisé.

habituels de transfert étant : RIN > 3, hypotension après la réanimation liquidienne, acidose métabolique et temps de prothrombine (secondes) > l'intervalle (heures) après la prise du paracétamol. Les patients atteints de lésions hépatiques graves peuvent nécessiter une greffe de foie.

Autres médicaments

Le tableau 13.4 énumère les caractéristiques cliniques et les soins à procurer en cas d'intoxication par d'autres médicaments dont le surdosage est relativement fréquent. La prise en charge initiale comprend également un lavage gastrique et, dans certains cas, du charbon activé.

Monoxyde de carbone

L'intoxication au monoxyde de carbone (CO) est habituellement la conséquence de l'inhalation de fumée, de gaz d'échappement de voiture ou d'émanations d'un système de chauffage mal entretenu et mal ventilé. Le chlorure de méthylène, un composant de solutions servant au décapage de peinture, est facilement absorbé et métabolisé en CO par le foie et peut entraîner une intoxication. Le CO se combine avec l'hémoglobine pour former la carboxyhémoglobine, empêchant ainsi la formation d'oxyhémoglobine. Les manifestations cliniques sont non spécifiques : maux de tête, troubles mentaux et, dans les cas graves, convulsions, coma et arrêt cardiaque. En dépit de l'hypoxémie, la peau est rose. Un taux veineux de carboxyhémoglobine (COHb) > 3 % chez les non-fumeurs et > 10 % chez les fumeurs confirme l'exposition au monoxyde de carbone, mais la corrélation entre ces taux et les symptômes est faible. Le traitement consiste à écarter le patient de la source de CO et à lui faire respirer de l'oxygène à 100 % par un masque facial (ne pas utiliser avec un réservoir de réinspiration). L'oxygénothérapie hyperbare accélère l'élimination du CO ; elle est indiquée si la victime a été inconsciente, est atteinte de troubles cardiovasculaires ou si la concentration sanguine de carboxyhémoglobine dépasse 25 %.

Tableau 13.4. Caractéristiques cliniques et traitements spécifiques des intoxications avec certains médicaments

Médicament	Signes cliniques	Traitement
Antidépresseurs tricycliques (ATC)	Tachycardie, hypotension, pupilles fixes et dilatées, convulsions, rétention urinaire, arythmies, diminution de la conscience	Traiter les convulsions avec le diazépam Traiter la tachycardie supraventriculaire et ventriculaire par une perfusion IV de bicarbonate de sodium à 8,4 %, 50 mmol en 20 min, même en absence d'acidose
Benzodiazépines	Somnolence, ataxie, dysarthrie, dépression respiratoire et coma. Potentialisent les effets des autres dépresseurs du SNC pris en même temps	En cas de dépression respiratoire, injection IV de flumazénil (0,5–1,0 mg, à répéter si nécessaire). Cet antagoniste des benzodiazépines est contre-indiqué si des ATC ont été pris en même temps ou si le patient a des antécédents d'épilepsie
Phénothiazines	Hypotension, hypothermie, arythmie. Dépression respiratoire et coma. Convulsions et réactions dystoniques	Traitement symptomatique des complications, par exemple diazépam pour les convulsions. Les réactions dystoniques sont traitées par la benzatropine IV
AINS	Coma, convulsions, acidose métabolique et insuffisance rénale	Traitement symptomatique et de soutien
β-bloquants	Bradycardie et hypotension. Coma, convulsions et hypoglycémie en cas de surdose importante	Le glucagon, une injection IV de 50–150 mg/kg suivie d'une perfusion de 1–5 mg/h, a une action inotrope positive sur le cœur. L'atropine, 0,6–1,2 mg IV est moins efficace

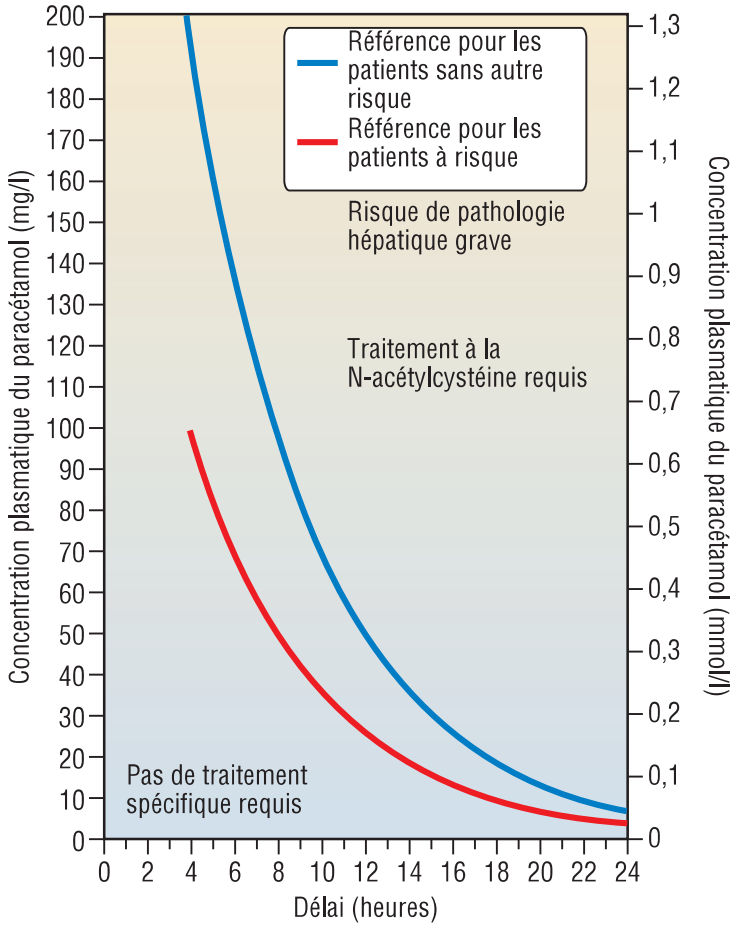


Figure 13.1. Nomogramme pour le traitement de l'empoisonnement par du paracétamol.
L'administration d'acétylcystéine est nécessaire lorsque la concentration plasmatique du paracétamol dépasse la ligne de référence établie pour les patients sans autre risque (ligne bleue) ou la ligne de référence établie pour les patients à risque (ligne rouge) ; ceux-ci sont définis sur la base des critères suivants :

- excès d'alcool régulier
- mauvaise nutrition
- anorexie mentale
- infection par le VIH
- maladie du foie préexistante
- ingestion récente de médicaments altérant la biochimie hépatique (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, millepertuis)

Après 15 heures, le pronostic devient imprécis, mais une concentration plasmatique du paracétamol au-dessus de la ligne pertinente doit être considérée comme comportant un risque sérieux de dommages hépatiques et constitue une indication de traitement par la NAC.

Alcool

L'intoxication alcoolique aiguë entraîne une dépression sévère de la conscience et une hypoglycémie, particulièrement chez les enfants. Le traitement est symptomatique, avec administration de glucose si l'hypoglycémie est confirmée.

Toxicomanies

Les médicaments qui risquent d'induire une assuétude (ou addiction), les drogues suscitant une dépendance et celles qui exercent une activité psychotrope non thérapeutique sont classés comme substances contrôlées. Ils sont répartis par la législation française sur la drogue en 4 annexes :

- annexe I : substances narcotiques telles que l'héroïne, la cocaïne, le cannabis, la méthadone, l'opium, etc. ;
- annexe II : substances telles que la codéine, le propiram, etc. ;
- annexe III : substances psychotropes de la convention de Vienne de 1971 telles que les amphétamines, l'ecstasy (MDMA), le LSD, etc. ;

- annexe IV : substances non contrôlées au plan international telles que le MBDB, le 4-MTA, la kétamine, le nabilone, le THC, etc.

Au Royaume-Uni, comme en France, la possession d'une drogue contrôlée est un délit. Tout patient qui est considéré comme dépendant ou usager de drogues contrôlées doit, par la loi, être notifié au ministère de l'Intérieur.

Opioïdes

Les opioïdes, par exemple la diamorphine (héroïne), la codéine et la buprénorphine, induisent une dépendance physique, telle qu'un syndrome de sevrage aigu se développe en cas d'arrêt de la prise du stupéfiant. Ces graves symptômes de sevrage – sueurs profuses, tachycardie, pupilles dilatées, crampes dans les jambes, diarrhée et vomissements – peuvent être réduits par la méthadone, une préparation pharmaceutique d'opioïde.

Le surdosage est fréquent chez les toxicomanes, causant des degrés variables de coma, de dépression respiratoire et de myosis. Le traitement est l'administration intraveineuse de naloxone (antagoniste des opiacés) 0,4 à 2 mg, répétée à intervalles de 2 à 3 minutes jusqu'à restauration d'une respiration adéquate, la dose maximale étant de 10 mg. Si la fonction respiratoire ne s'améliore pas, une autre cause, ajoutée ou alternative, doit être envisagée ; il faut penser notamment à la consommation de plusieurs drogues ; la mort par surdose d'opiacés est souvent associée à une utilisation concomitante de benzodiazépines (voir plus haut). Si une veine n'est pas accessible pour l'injection, la naloxone peut être administrée par voie intramusculaire. La durée d'action de la naloxone est courte, et la répétition des injections ou une perfusion peut être nécessaire, la vitesse d'administration étant adaptée à la réponse clinique.

Cannabis

Le cannabis (chanvre, haschisch, marijuana) est une drogue reprise dans l'annexe I. Il est généralement fumé et est souvent consommé de manière occasionnelle. Il est un hallucinogène léger et il amplifie l'état d'humeur préexistant, par exemple la dépression ou l'euphorie. Les symptômes de sevrage sont rares. Sa consommation à long terme entraîne une dégradation de la mémoire, de l'apathie, des psychoses de type accès maniaques et un risque accru de schizophrénie.

Lysergide

Le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD) est un hallucinogène beaucoup plus puissant ; son utilisation peut conduire à des états psychotiques graves qui peuvent mettre la vie en danger. Même en cas de surdosage, de graves réactions physiologiques ne semblent pas se produire. Il faut rassurer le patient quant aux effets indésirables et, si nécessaire, administrer un sédatif, par exemple du diazépam. Les cas graves peuvent requérir une phénothiazine.

Cocaïne

La cocaïne peut être prise par injection, inhalation (« crack ») ou ingestion. Elle stimule le système nerveux central, induisant de l'euphorie, de l'agitation, de l'hypertension et de la tachycardie. Des convulsions, de la fièvre et une dépression cardiorespiratoire peuvent survenir dans les cas graves de surdose. L'agitation peut être traitée par le diazépam (10 mg IV) et l'hyperthermie par un refroidissement externe. La cocaïne est un puissant vasoconstricteur et une surdose de cocaïne doit toujours être envisagée chez un jeune atteint d'angor, d'infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral. Les agents bloquant les récepteurs β-adrénergiques sont contre-indiqués, car ils peuvent aggraver l'hypertension ; l'hypertension peut être traitée par la phentolamine, 2 à 5 mg IV, et l'angor par des nitrates.

Amphétamines

Les amphétamines sont prises pour leur effet stimulant. Un surdosage cause de la confusion, du délire, des hallucinations et un comportement violent. Les arythmies cardiaques peuvent être une complication grave. Le traitement est à base de sédatifs comme le diazépam. Une diurèse acide forcée peut être utilisée mais c'est rarement nécessaire.

L'ecstasy (MDMA, 3,4-méthylène-dioxy-méthylamphétamine) est un dérivé synthétique de

l'amphétamine pris par voie orale sous forme de comprimés ou de gélules. Les effets néfastes de la drogue sont dus aux propriétés pharmacologiques du médicament ; ils sont aggravés par l'effort physique, par exemple à une fête techno (ou *rave party*). Les complications aiguës peuvent être graves : convulsions, hyperthermie, rhabdomyolyse, coagulopathie, insuffisance rénale et hépatique pouvant aboutir à la mort. Le traitement consiste en réhydratation, injection IV de 10 à 20 mg de diazépam pour calmer une forte agitation, un agent bloquant les récepteurs β-adrénergiques contre l'hypertension, et le dantrolène (1 mg/kg poids en IV) contre l'hyperthermie.

Solvants

L'inhalation de solvants organiques est un problème fréquent, en particulier chez les adolescents. Le patient se présente soit dans un état aigu d'ébriété (euphorie et excitation), soit comme un utilisateur chronique avec des excoriations et des éruptions cutanées sur le visage et une neuropathie périphérique. Une mort subite est possible, probablement causée par une arythmie cardiaque.

Passeurs de drogues

Les passeurs ou « mules » tentent de passer de la drogue en contrebande en avalant des paquets qui en sont remplis ; il s'agit souvent de cocaïne ou d'héroïne. Le paquet peut se rompre dans l'intestin, ce qui entraîne une intoxication massive ou provoque une obstruction ou une perforation digestive. Les passeurs suspects doivent subir une radiographie abdominale et un dépistage de drogues dans l'urine. Si la radiographie est négative, alors que la suspicion est forte, une TDM avec produit de contraste est indiquée. Les passeurs asymptomatiques subissent un lavage digestif ; une solution de polyéthylène glycol et d'électrolytes est administrée par voie orale à une vitesse de 2 l par heure, ce qui accélère le transit, que l'on suit par imagerie afin de prouver l'élimination des paquets. Ceux qui ont été placés dans le vagin peuvent être écartés manuellement. Une intervention chirurgicale immédiate est indiquée en cas de signes d'occlusion intestinale, de perforation ou de toxicité systémique, en particulier si le médicament en cause est de la cocaïne, contre laquelle il n'existe pas d'antidote.

Consommation d'alcool

Ces dernières années, les problèmes liés à la boisson ont augmenté. En Europe, parmi les admissions d'hommes dans les services d'urgences, près d'une sur cinq est liée directement ou indirectement à l'alcool. Au cours des 20 dernières années, les traitements des troubles dus à l'alcool dans les hôpitaux psychiatriques ont augmenté de 25 fois. L'abus d'alcool est la principale cause évitable d'hypertension ; il augmente le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC. Dans les pays en développement, la consommation d'alcool augmente de manière constante, et il est probable que les statistiques ignorent l'abus d'alcool dans certaines localités et populations. L'abus d'alcool est cause de traumatismes, de violence, de divers cancers et de lésions organiques.

L'alcoolisme est une dépendance physique ou assuétude à l'alcool. Le signe principal est un manque de contrôle de la consommation, un besoin compulsif de boire et l'incapacité de réduire ou d'arrêter. Les lignes directrices délimitant les risques sont de 21 unités par semaine pour les hommes et de 14 unités pour les femmes. Un apport légèrement supérieur n'augmentera probablement pas le risque de manière significative, mais plus de 36 unités par semaine chez les hommes et 24 unités chez les femmes augmentent le risque d'altération de la santé. Les unités d'alcool dans une boisson sont calculées par une équation simple :

Unités d'alcool dans une boisson =
volume (l) × % d'alcool par volume (APV)

par exemple une bouteille de whisky de 3/4 l dont l'APV est de 40 % contient 30 unités d'alcool.

En général, 1 unité = une mesure de spiritueux, un verre de vin ou 250 ml de bière de teneur alcoolique moyenne.

Dépistage de l'abus d'alcool

Un taux sérique élevé de γ-GT (γ-glutamyl transpeptidase) (voir chap. 4) et une augmentation du

volume globulaire moyen (VGM) des globules rouges sont des tests utiles pour le dépistage d'une consommation excessive d'alcool et sont utiles dans le suivi d'une éventuelle cure d'abstinence. Pour démontrer une consommation élevée, on recourt parfois à un dosage d'alcool dans le sang et l'urine.

Conséquences de la consommation d'alcool et de la dépendance à l'alcool

Complications physiques

Les complications physiques apparaissent généralement après une longue période de forte consommation d'alcool, par exemple 10 ans. Les complications surviennent généralement plus tôt chez les femmes que chez les hommes. Les dommages sont la conséquence d'une toxicité tissulaire directe ainsi que des effets de la malnutrition et des carences en vitamines qui accompagnent souvent l'abus d'alcool.

- Un effet toxique direct sur le cœur aboutit à une cardiomyopathie et à des arythmies.
- Une intoxication aiguë cause de l'ataxie, des chutes et des traumatismes, causes de saignement intracrânien. Les complications à long terme sont : polyneuropathie, myopathie, dégénérescence cérébelleuse, démence et épilepsie.

L'encéphalopathie de Wernicke (EW) est la conséquence d'une carence en vitamine B_1 (thiamine) et peut aussi être causée par une grave dénutrition et des vomissements prolongés. La triade classique de l'EW (confusion, ataxie et ophtalmoplégie) survient chez une minorité de patients. Les troubles mentaux sont les plus courants (confusion aiguë, somnolence, précoma et coma), alors que moins d'un tiers des patients sont atteints d'ataxie et d'ophtalmoplégie. Le diagnostic est clinique. Comme le traitement est urgent, dès que l'on suspecte ce diagnostic, il faut administrer un complexe de vitamines B par voie intraveineuse, par exemple quatre ampoules de vitamines concentrées trois fois par jour pendant 3 jours, puis deux ampoules par jour pendant 5 jours, ce qui peut corriger certains troubles précoces. En cas de traitement inadéquat, l'EW est mortelle dans 20 % des cas. Parmi les survivants, des lésions cérébrales se développeront à long terme chez beaucoup (syndrome de Korsakoff), avec une perte importante de la mémoire à court terme, associée à la fabulation. Les patients à risque d'EW (amaigrissement important, signes de dénutrition, symptômes de sevrage alcoolique nécessitant une hospitalisation) doivent être traités à titre prophylactique par deux ampoules de vitamines B concentrées par jour pendant 3 à 5 jours, puis par des vitamines B par voie orale après la sortie de l'hôpital. L'administration de glucose peut aggraver la perte aiguë de thiamine et il importe que la thiamine soit administrée avant le glucose. Les complications de l'alcoolisme sont les suivantes.

- *Gastro-intestinales* : lésions hépatiques, pancréatite aiguë et chronique (voir chap.4), œsophagite et incidence accrue de cancer de l'œsophage.
- *Hématologiques* : thrombopénie (l'alcool inhibe la maturation plaquettaire et la libération de la moelle osseuse), augmentation du VCM et anémie causée par carence en folate alimentaire.
- *Troubles psychiatriques* : la dépression est plus fréquente chez les personnes alcooliques ainsi que l'automutilation. Une tentative de suicide doit toujours être prise au sérieux et une consultation psychiatrique s'impose (voir plus haut).
- *Complications sociales* : difficultés conjugales et sexuelles, difficultés professionnelles et financières et perte de logement.

Sevrage alcoolique

Lorsqu'ils tentent de réduire ou d'arrêter de boire, la plupart des buveurs excessifs éprouvent des symptômes de sevrage. En raison des complications potentiellement mortelles du sevrage alcoolique sans désintoxication appropriée, on ne devrait jamais conseiller à un patient de cesser brusquement de boire.

- Les premiers symptômes, relativement bénins, se manifestent dans les 6 à 12 heures du sevrage : tremblements, nausées et sueurs. Le traitement est une cure dégressive de chlordiazépoxide (voir encadré 13.2 – Urgence).
- Les symptômes principaux surviennent généralement après 2 à 3 jours et peuvent durer jusqu'à 2 semaines :

– crises généralisées tonicocloniques (voir chap. 17) ;
– le delirium tremens, un syndrome grave potentiellement mortel, se manifeste par de la fièvre, des tremblements marqués, de la tachycardie, de l'agitation et des hallucinations visuelles (« éléphants roses ») ; il requiert un traitement urgent (voir encadré 13.2).

ENCADRÉ 13.2 – URGENCE

Traitement du sevrage alcoolique à l'hôpital

- Prévenez ou traitez une encéphalopathie de Wernicke établie par l'administration IV d'un complexe de vitamines B, avant l'administration IV d'une solution de glucose
- Corrigez la déshydratation et le déséquilibre électrolytique. Hypomagnésémie et hypophosphatémie sont fréquentes.
- Chlordiazépoxide, 30 mg quatre fois par jour, la dose étant amenée à zéro en 7 jours. Lorsque la consommation d'alcool était très importante et lorsque les symptômes de sevrage sont graves, la dose est augmentée jusqu'à 60 mg quatre fois par jour et amenée à zéro en 10 jours
- L'oxazépam est le médicament de choix pour la désintoxication alcoolique chez les patients atteints d'une maladie hépatique grave, car il n'est pas métabolisé par le foie

Une désintoxication alcoolique est parfois tentée hors de l'hôpital sous le contrôle d'une équipe spécialisée. Elle requiert une réunion quotidienne servant à l'ajustement de la médication et au suivi du patient. Ce type de traitement est exclu dans les circonstances suivantes : absence d'aide sociale adéquate, maladie hépatique grave, affection concomitante médicale ou psychiatrique, antécédents de delirium tremens ou de convulsions liées au sevrage alcoolique.

Après le sevrage, il est essentiel d'éviter la rechute. Cela implique l'aide de services locaux et d'une équipe spécialisée, psychiatre et infirmier. Des entretiens de 10 à 15 minutes servent de soutien psychologique, offrent l'occasion de conseils sur la consommation ; c'est aussi l'occasion pour le patient de se fixer des objectifs et de les atteindre par un suivi régulier. L'acamprosate oral, un analogue du GABA, réduit les rechutes de 50 %. La naltrexone est un antagoniste des récepteurs des opioïdes ; elle modifie les effets de l'alcool en émoussant ses effets agréables et en réduisant l'envie. Des études avec placebo ont montré qu'elle réduisait efficacement le taux de rechute.

Maladies endocriniennes

CHAPITRE 14

Le système *endocrinien* est constitué par des glandes qui libèrent des hormones (messagers chimiques) directement dans le flux sanguin, par lequel elles sont transportées vers des organes éloignés dont elles pourront modifier la fonction. La plupart des hormones sont sécrétées dans la circulation systémique, mais les hormones libérées par l'hypothalamus atteignent l'hypophyse en passant par le système porte pituitaire. Les glandes *exocrines*, en revanche, sécrètent leurs produits qui atteignent leur cible en passant par des conduits. Le pancréas exerce à la fois une fonction endocrine (glucagon, insuline et somatostatine sécrétée respectivement par les cellules α, β et δ présentes dans les îlots de Langerhans) et exocrine (enzymes digestives telles que l'amylase sécrétée par les cellules acineuses dans l'intestin grêle via le canal pancréatique).

Dans la circulation, la plupart des hormones sont transportées par des protéines, mais c'est seulement l'hormone libre qui est biologiquement active. Cependant, les concentrations des protéines porteuses peuvent être modifiées par la maladie ou des médicaments, ce qui est susceptible d'affecter la quantité d'hormone libre. Une fois l'organe cible atteint, les hormones agissent en se liant à des récepteurs spécifiques soit sur la surface, soit dans les cellules (par exemple les hormones thyroïdiennes, le cortisol). Le résultat est une cascade de réactions intracellulaires qui amplifient souvent le stimulus et conduisent finalement à une réponse de la cellule. Certaines hormones, par exemple l'hormone de croissance et la thyroxine, agissent sur la plupart des tissus. D'autres n'exercent des effets que sur un seul tissu ; par exemple, la thyréostimuline (TSH) et l'adrénocorticotrophine (ACTH) sont sécrétées par l'hypophyse antérieure et ont des tissus cibles spécifiques, à savoir la glande thyroïde et le cortex surrénalien. Les maladies endocriniennes peuvent impliquer l'ensemble des glandes endocriniennes, comme l'illustre la figure 14.1.

Symptômes communs aux maladies endocriniennes

Les hormones produisent des effets étendus sur le corps, et les états de déficit ou d'excès se manifestent souvent par des symptômes généraux plutôt que centrés sur le site anatomique de la glande. Plusieurs des symptômes d'une maladie endocrinienne sont vagues et non spécifiques, par exemple la fatigue dans l'hypothyroïdie, la perte ou le gain de poids, l'augmentation de la soif, l'anorexie et le malaise général dans la maladie d'Addison, le diagnostic différentiel comportant souvent de nombreuses possibilités. Une puberté précoce ou tardive est souvent la conséquence d'une tendance familiale, bien qu'une maladie hypothalamo-hypophysaire puisse se présenter de cette façon, ce qui justifie souvent des investigations endocriniennes.

Hypothalamus et hypophyse

L'hypothalamus contient plusieurs centres vitaux contrôlant des fonctions comme l'appétit, la soif, la régulation thermique et le sommeil/éveil. Il joue également un rôle dans le rythme

L'essentiel pour la médecine générale
© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

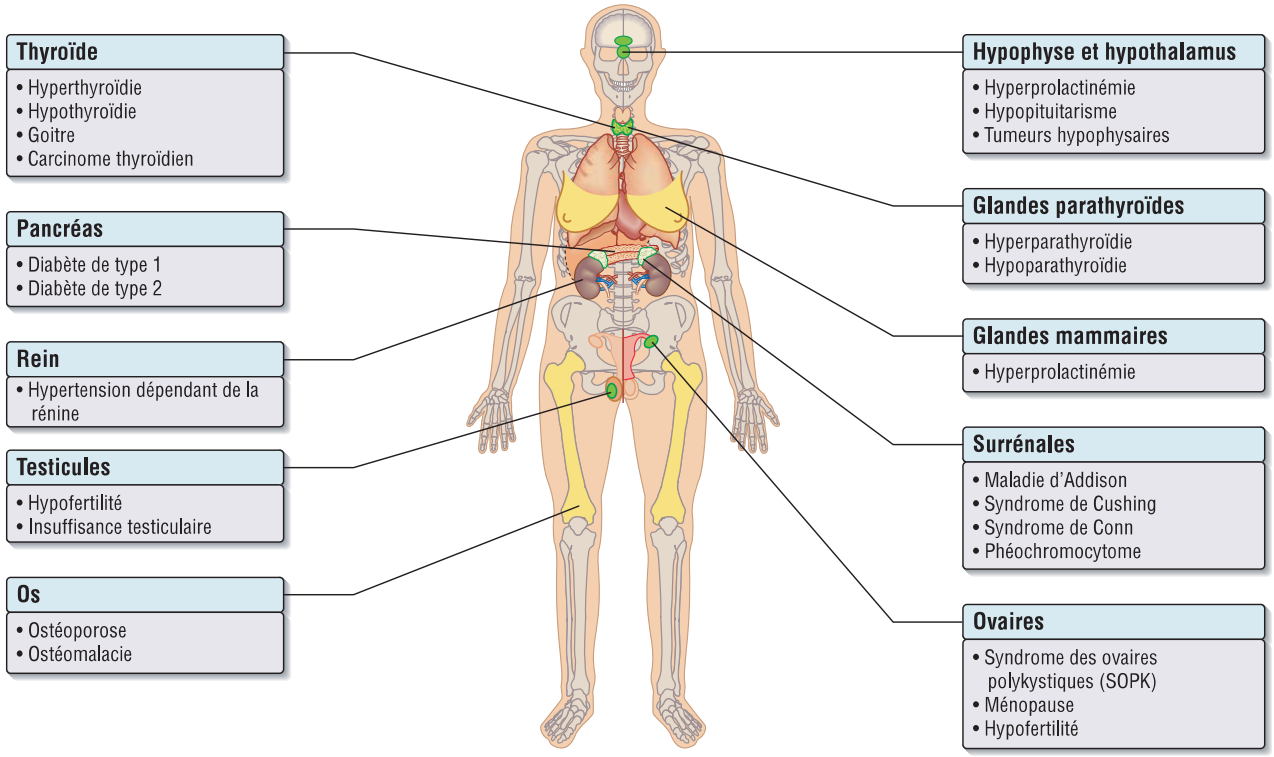


Figure 14.1. Les principaux organes endocriniens et les affections endocriniennes les plus fréquentes.

circadien, le cycle menstruel, le stress et l'humeur. Les facteurs de libération produits dans l'hypothalamus atteignent l'hypophyse par le système porte, qui descend dans la tige pituitaire. Ces facteurs de libération stimulent ou inhibent la production d'hormones par des types cellulaires distincts (par exemple les cellules acidophiles produisent l'hormone de croissance), dont chacun sécrète une hormone spécifique en réponse à des hormones uniques hypothalamiques stimulatrices ou inhibitrices. Les hormones antéhypophysaires, à leur tour, stimulent les glandes périphériques et certains tissus. Ce système est illustré à la figure 14.2. L'hypophyse postérieure agit comme un organe de stockage de l'hormone antidiurétique (ADH, appelée aussi vasopressine) et de l'ocytocine ; celles-ci sont synthétisées dans les noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus antérieur et passent dans l'hypophyse postérieure le long d'un axone unique dans la tige pituitaire. L'ADH est décrite plus loin dans ce chapitre ; l'ocytocine induit l'éjection du lait et les contractions du myomètre utérin.

Contrôle et rétroaction

La plupart des systèmes hormonaux sont contrôlés par un certain type de rétroaction ; un exemple est l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (fig. 14.3). La thyréolibérine (TRH), sécrétée par l'hypothalamus, stimule l'hypophyse antérieure, qui sécrète la TSH dans la circulation systémique. A son tour, la TSH stimule la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde et la conversion périphérique de T_4 en T_3 (la forme plus active). En retour, les hormones thyroïdiennes circulantes agissent sur l'hypophyse et, peut-être, sur l'hypothalamus ; elles suppriment ainsi la production de TSH et de TRH, et diminuent donc la sécrétion des hormones thyroïdiennes. Il s'agit là d'un processus de « rétroaction négative », qui représente le mécanisme le plus commun de régulation des taux circulants d'hormone. Inversement, une chute de la sécrétion des hormones thyroïdiennes (par exemple après thyroïdectomie) conduit à une sécrétion accrue de TSH et de TRH. Lorsque c'est une tumeur qui produit une hormone, on n'observe pas de rétroaction négative, ce qui s'avère utile au diagnostic ; c'est le cas par exemple pour le test de suppression à la dexaméthasone que l'on pratique lorsque l'on suspecte un syndrome de Cushing (voir plus loin).

D'autres facteurs influençant la sécrétion hormonale sont des rythmes circadiens ; par exemple, le taux de cortisol est plus élevé en début de

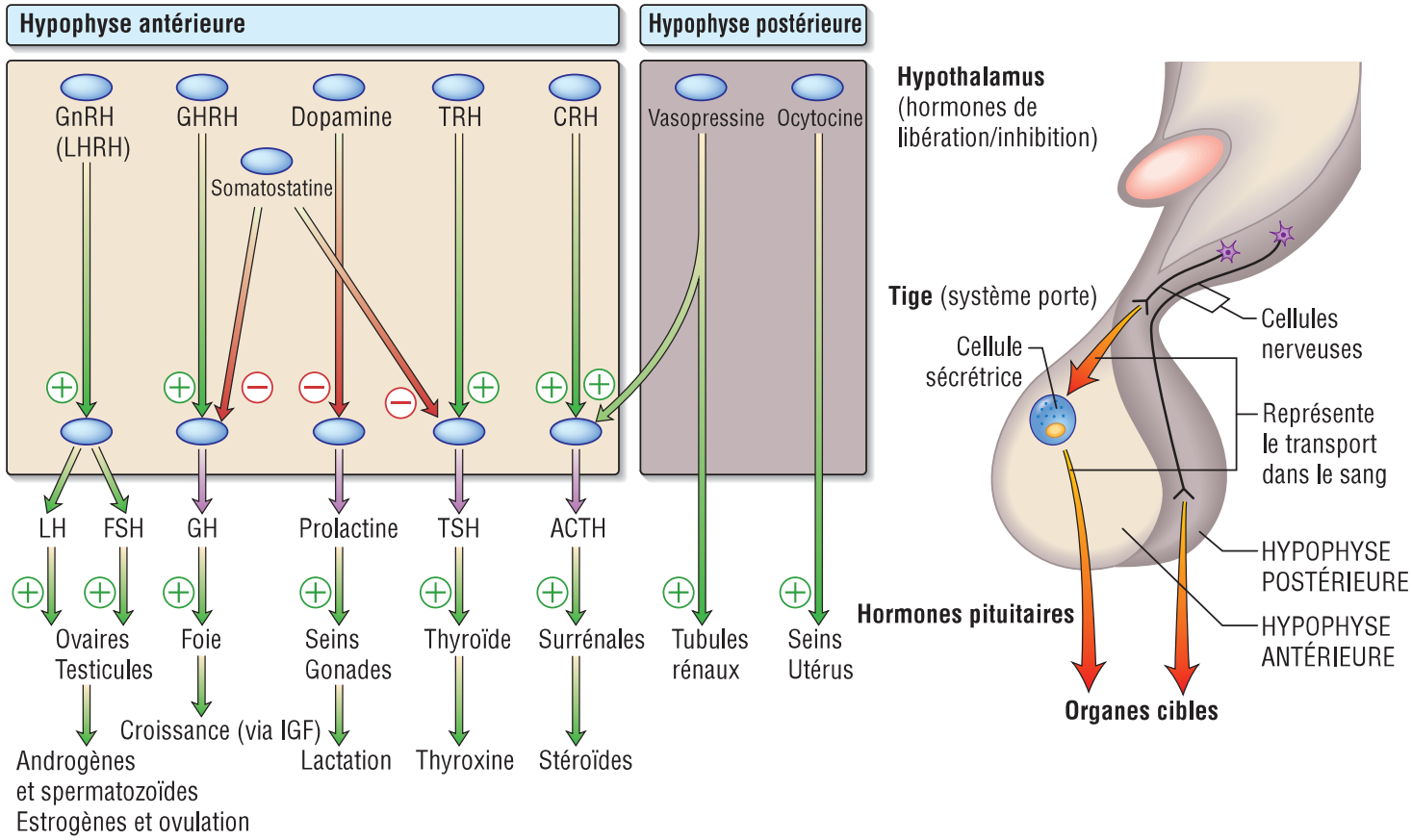


Figure 14.2. **Hormones de libération hypothalamiques (libérines) et hormones hypophysaires trophiques.**

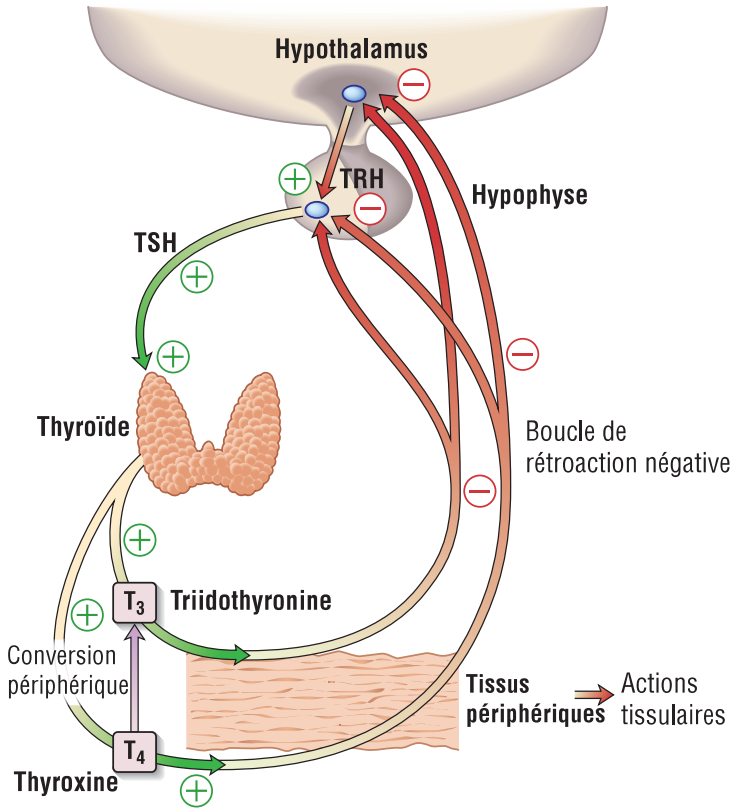


Figure 14.3. Boucle de rétroaction hypothalamo-hypophyso-thyroïdienne.

matinée. Le stress physiologique ou une maladie aiguë augmentent le cortisol, l'hormone de croissance, la prolactine et l'adrénaline (épinéphrine). L'alimentation ou le jeûne ont également une influence ; par exemple, après ingestion d'aliments, l'insuline augmente et l'hormone de croissance diminue.

Lésions et tumeurs occupant l'espace hypophysaire

Les maladies hypophysaires les plus fréquentes sont des tumeurs bénignes (adénomes). Les symptômes sont dus à l'insuffisance ou à l'excès de production hormonale, ou aux effets locaux exercés par la tumeur.

Sous-production

La sous-production est la conséquence d'une maladie au niveau hypothalamique ou hypophysaire, et se manifeste par les signes cliniques de l'hypopituitarisme (voir plus loin).

Surproduction

Un adénome hypophysaire cause principalement les affections suivantes :

- l'acromégalie chez les adultes et le gigantisme chez les enfants sous l'effet d'un excès d'hormone de croissance (*growth hormone* [GH]) ;
- la galactorrhée par un excès de prolactine, qui peut toutefois rester cliniquement silencieuse ;
- la maladie de Cushing et le syndrome de Nelson par un excès d'ACTH.

Effets locaux

La pression locale ou l'infiltration des structures environnantes peut s'exercer sur les structures suivantes (fig. 14.4) :

- le chiasma optique, ce qui cause une hémianopsie bitemporale (voir chap. 17) ;
- le sinus caverneux avec, en conséquence, des lésions des nerfs crâniens III, IV et VI ;
- des structures osseuses et des méninges, ce qui entraîne des céphalées ;
- des centres hypothalamiques, ce qui perturbe l'appétit et la soif, peut aboutir à l'obésité ou susciter une puberté précoce ;
- les ventricules, avec blocage du flux de liquide céphalorachidien et développement d'une hydrocéphalie.

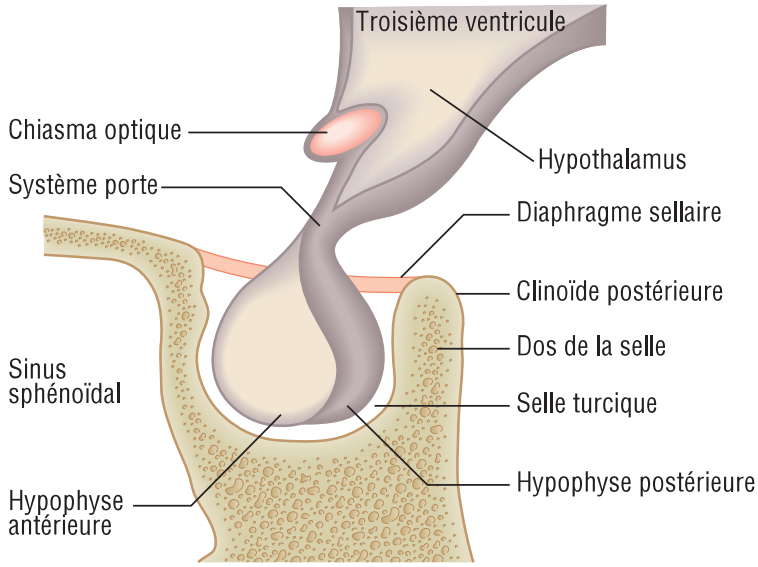


Figure 14.4. Coupe sagittale de la fosse pituitaire montrant les relations anatomiques.
Les sinus caverneux se trouvent de chaque côté de l'hypophyse et sont visibles sur un plan frontal.

Examens

En cas de suspicion d'une masse pituitaire, les examens ont pour but de confirmer sa présence (généralement par IRM de l'hypophyse), de vérifier si la masse exerce une pression locale ou infiltre des structures voisines (examen clinique et mesure du champ visuel par campimétrie) et d'évaluer si la production hormonale est augmentée (voir les maladies respectives) ou réduite (voir «Hypopituitarisme»). La plupart des tumeurs hypophysaires sont des adénomes. Les antécédents, l'examen physique et l'IRM permettent l'exclusion des causes plus rares, par exemple un craniopharyngiome, des dépôts secondaires, une sarcoïdose, un granulome de Wegener ou des lésions kystiques.

Hypopituitarisme

Un déficit des libérines hypothalamiques ou des hormones hypophysaires peut être sélectif ou multiple. Les déficiences multiples sont causées habituellement par une tumeur ou d'autres lésions destructrices. Les fonctions s'atténuent progressivement, la GH et les gonadotrophines (FSH et LH) étant les premières touchées, la sécrétion de TSH et d'ACTH étant affectée plus tard. Plutôt qu'un déficit en prolactine, une hyperprolactinémie survient relativement tôt à cause de la perte du contrôle inhibiteur exercé par la dopamine (voir fig. 14.2). Le panhypopituitarisme est une déficience de toutes les hormones antéhypophysaires. La sécrétion de vasopressine et d'ocytocine ne sera affectée que si l'hypothalamus est envahi par une tumeur ou l'extension d'une lésion pituitaire.

Étiologie

La cause la plus fréquente d'hypopituitarisme est une tumeur hypophysaire ou hypothalamique, ou le traitement de la tumeur par chirurgie ou radiothérapie (tableau 14.1).

Caractéristiques cliniques

Celles-ci dépendent de la gravité des déficiences hypothalamo-hypophysaires. Un déficit en gonadotrophine cause une perte de libido, une aménorrhée (absence de menstruations) et une dysfonction érectile, tandis que les conséquences d'une hyperprolactinémie est une galactorrhée (écoulement spontané de lait non associé à l'accouchement ou à l'allaitement) et un hypogonadisme. Un déficit en GH chez les enfants est responsable de nanisme, alors que chez l'adulte, il est souvent cliniquement silencieux, ou peut entraîner une altération importante du bien-être et de la capacité de travail. Une hypothyroïdie secondaire et une insuffisance surrénale provoquent de la fatigue, un ralentissement de la pensée et de l'action et une légère hypotension. Un hypopituitarisme de longue date peut donner le tableau classique de pâleur (peau d'albâtre) avec alopécie. Des syndromes particuliers liés à l'hypopituitarisme sont :

- le *syndrome de Kallmann* – déficit congénital en gonadolibérine (GnRH) (voir plus loin) ;

Tableau 14.1. Causes d'hypopituitarisme

Néoplasiques	Traumatiques
Tumeur primitive (hypophyse ou hypothalamus)	Fracture du crâne
Métastases, en particulier cancer mammaire	Chirurgie
Lymphome	
	Infiltrations
Infectieuses	Sarcoïdose
Méningite basale, par exemple tuberculose	Hémochromatose
Encéphalite	
Syphilis	**Autres**
	Lésions d'irradiation
Vasculaires	Chimiothérapie
Apoplexie hypophysaire	Syndrome de la selle turcique vide
Syndrome de Sheehan	
Anévrismes de l'artère carotide	**Fonctionnelles**
Immunologiques	Anorexie
Anticorps antihypophysaires	Dénutrition
	Carence affective
Congénitales	
Syndrome de Kallmann	

- le *syndrome de Sheehan* – infarctus hypophysaire à la suite d'une grave hémorragie postpartum ; rare dans les pays développés ;
- l'*apoplexie hypophysaire* – élargissement rapide d'une tumeur pituitaire à cause d'un infarctus ou d'une hémorragie ; de violentes céphalées peuvent s'accompagner d'une perte soudaine de la vue et parfois d'un hypopituitarisme aigu menaçant la vie ;
- le *syndrome de la selle turcique vide* – à la radiographie, la selle turcique (la structure osseuse qui entoure l'hypophyse) semble vide de tissu pituitaire. Dans certains cas, l'hypophyse est excentrée et la fonction est généralement normale ; dans d'autres, l'hypophyse est atrophique (après une blessure, une chirurgie ou une radiothérapie), ce qui cause un hypopituitarisme.

Examens

Chaque axe du système hypothalamo-hypophysaire nécessite des investigations séparées. Si la fonction gonadique est normale (menstruations ovulatoires, érections et libido normales), de multiples déficits de l'hypophyse antérieure sont peu probables. Les tests vont de la mesure des taux hormonaux de base aux tests de stimulation pituitaire et, pour l'hypothalamus, aux tests de rétroaction (voir les systèmes endocriniens individuels).

Soins

Les hormones stéroïdes et thyroïdiennes sont indispensables à la vie et sont prises par voie orale à titre de médicaments de remplacement (par exemple l'hydrocortisone 15 à 40 mg par jour en doses fractionnées ou 100 à 150 µg de lévothyroxine par jour) afin de restaurer la normalité clinique et biochimique. Les androgènes et les estrogènes sont prescrits en fonction du contrôle des symptômes. Si la fécondité est souhaitée, des analogues de la LH et de la FSH peuvent être utilisés. Chez l'enfant, le traitement par la GH doit être supervisé par un spécialiste ; cette hormone peut aussi améliorer de manière substantielle la capacité de travail et le bien-être psychologique des adultes déficients en GH. Deux avertissements sont cependant nécessaires :

- le remplacement des hormones thyroïdiennes ne peut commencer avant la démonstration d'une fonction normale des glucocorticoïdes ou l'instauration d'une thérapie de remplacement des stéroïdes, sinon cela pourrait déclencher une « crise » surrénalienne ;
- un déficit en glucocorticoïdes masque une diminution de la capacité de concentration urinaire. Le diabète insipide se manifeste après le remplacement des stéroïdes, ceux-ci étant nécessaires pour l'excrétion de la surcharge aqueuse.

Syndromes d'hypersécrétion pituitaire

Acromégalie et gigantisme

L'hormone de croissance hypophysaire (GH) est sécrétée de façon pulsatile sous le contrôle de

deux hormones hypothalamiques : la somatolibérine (*GH releasing hormone* [GHRH]) stimule et la somatostatine inhibe la sécrétion de la GH. La ghréline, qui est synthétisée dans l'estomac, augmente également la sécrétion de GH. La GH exerce son activité indirectement par l'induction du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1), qui est synthétisé dans le foie et d'autres tissus, ou directement sur des tissus comme le foie, les muscles, les os ou la graisse, ce qui induit des changements métaboliques. Une production excessive de GH conduit au gigantisme chez les enfants (si elle survient avant la fusion des épiphyses des os longs) et à l'acromégalie chez les adultes. L'acromégalie est rare et causée, dans presque tous les cas, par un adénome pituitaire bénin producteur de GH. Les hommes et les femmes sont affectés de manière égale et l'incidence est plus élevée à l'âge mûr.

Caractéristiques cliniques

Parmi les manifestations cliniques de l'acromégalie (fig. 14.5), on distingue celles dues à l'expansion locale de la tumeur et à la compression des structures environnantes – maux de tête, perte du champ visuel et hypopituitarisme –, et celles liées aux effets métaboliques de la sécrétion excessive de GH. Des photographies anciennes du patient peuvent être utiles pour démontrer un changement dans la morphologie et les caractéristiques physiques. Le début est insidieux, de nombreuses années séparant l'apparition des symptômes et le diagnostic. Insuffisamment traitée, l'acromégalie prédispose aux maladies cardiovasculaires et au cancer et entraîne donc une mortalité accrue.

Examens

- Si le taux plasmatique de GH est indétectable, cela permet d'exclure l'acromégalie, mais une valeur détectable n'a pas de valeur diagnostique.
- Dans l'acromégalie, le taux sérique d'IGF-1 est presque toujours élevé et fluctue moins que celui de la GH. Un taux sérique d'IGF-1 normal est un solide argument contre le diagnostic d'acromégalie.
- Le test de tolérance au glucose a une valeur diagnostique. Si le taux sérique d'IGF-1 est élevé ou équivoque, la GH sérique doit être dosée 2 heures après une charge orale de glucose. Dans un test positif, la suppression du taux sérique normal de GH sous 1 mU/l ne s'observe pas. Certains montrent même une augmentation paradoxale.
- Une IRM de l'hypophyse révélera presque toujours un adénome.
- Le champ visuel est fréquemment réduit et doit être mesuré par campimétrie.
- Les tests hypophysaires fonctionnels montrent habituellement un hypopituitarisme partiel ou complet.
- Prolactine sérique (voir « Hyperprolactinémie »).

Soins

Le traitement est indiqué chez tous, sauf chez les personnes âgées ou celles chez qui les conséquences sont minimes. Le but du traitement est de ramener le taux sérique d'IGF-1 dans les normes ajustées pour l'âge et d'abaisser le taux moyen de GH à moins de 5 mU/l (< 2,5 ng/l) ; dans ce cas, la mortalité revient à un taux normal. Souvent, la guérison complète n'est atteinte que lentement. L'hypopituitarisme doit être corrigé ; le diabète et l'hypertension artérielle doivent être traités de façon classique.

Une *résection chirurgicale transsphénoïdale* est le traitement de choix. On accède à l'hypophyse par la cavité nasale, l'os sphénoïde et les sinus sphénoïdaux. Les complications sont l'hypopituitarisme, le diabète insipide, une rhinorrhée et une infection du LCR.

Le *traitement médical* est utilisé normalement lorsque la chirurgie seule n'a pu ramener la GH et l'IGF-I à la normale. Des analogues de la somatostatine (octréotide et lanréotide) et des agonistes dopaminergiques (bromocriptine ou cabergoline) inhibent la sécrétion de GH. Ces derniers ne fonctionnent pas aussi bien que les analogues de la somatostatine, mais sont administrés par voie orale plutôt que par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Le pegvisomant, un antagoniste des récepteurs de la GH, est réservé au traitement des patients chez lesquels le taux d'IGF ne peut pas être ramené à des niveaux sûrs avec des analogues de la somatostatine seuls.

La *radiothérapie externe* est appliquée si l'exérèse chirurgicale a été incomplète, et en combinaison avec un traitement médical car la réponse est lente (10 ans ou plus). Certains centres recourent

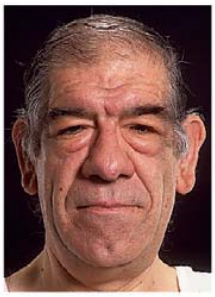
Symptômes		Signes
Changement d'apparence Augmentation de la taille des mains et des pieds Maux de tête Transpiration excessive Détérioration visuelle Fatigue Gain de poids Aménorrhée, oligoménorrhée chez les femmes Galactorrhée Impuissance ou faible libido Voix grave Goitre Essoufflement Douleur et picotements dans les mains Polyurie et polydipsie Faiblesse musculaire Douleurs articulaires Des photographies anciennes sont souvent utiles Des symptômes d'hypopituitarisme peuvent également être présents	 	Arcades sourcilières proéminentes **Prognathisme** **Larges espaces interdentaires** **Langue hypertrophiée** Hirsutisme Peau épaisse et grasse **Mains et pieds comme des pelles** **Les bagues deviennent trop serrées** Syndrome du canal carpien Troubles du champ visuel Galactorrhée Hypertension Œdème Insuffisance cardiaque Arthropathie Myopathie proximale Glycosurie (plus signes éventuels d'hypopituitarisme)

Figure 14.5. Symptômes et manifestations de l'acromégalie.
Les signes les plus discriminants sont indiqués en gras.

à la radiothérapie stéréotaxique, qui est plus précise dans l'irradiation de la tumeur et respecte davantage le tissu cérébral normal.

Hyperprolactinémie

La dopamine de l'hypothalamus inhibe fortement la libération de prolactine et les facteurs qui induisent la sécrétion de prolactine (par exemple la TRH) sont probablement moins puissants (fig. 14.2). La prolactine sérique augmente physiologiquement pendant la grossesse, l'allaitement et un stress important.

Étiologie

La cause la plus fréquente d'hyperprolactinémie pathologique est un adénome hypophysaire sécrétant cette hormone (prolactinome). D'autres tumeurs hypophysaires ou hypothalamiques peuvent également causer une hyperprolactinémie en empêchant la dopamine d'inhiber la libération de prolactine. D'autres causes sont une hypothyroïdie primitive (des taux élevés de TRH stimulent la sécrétion de prolactine), des médicaments (métoclopramide, phénothiazines, estrogènes, cimétidine), le syndrome des ovaires polykystiques et l'acromégalie (co-sécrétion de prolactine avec la GH par la tumeur). Une légère augmentation des taux sériques de prolactine (400 à 600 mU/l) peut être physiologique et asymptomatique, mais des taux plus élevés nécessitent des investigations. Des taux supérieurs à 5000 mU/l impliquent toujours une tumeur pituitaire sécrétrice de prolactine.

Caractéristiques cliniques

L'hyperprolactinémie stimule la production de lait, ce qui entraîne de la galactorrhée (écoulement spontané de lait non associé à l'accouchement ou à

l'allaitement) et inhibe la GnRH avec les conséquences suivantes : oligoménorrhée ou aménorrhée, libido plus faible, diminution de la fertilité et troubles érectiles chez les hommes. En cas de tumeur pituitaire, celle-ci peut occasionner des céphalées et des troubles du champ visuel.

Examens

- Taux de prolactine sérique. Au moins trois dosages doivent être effectués. Après exclusion des causes physiologiques ou médicamenteuses, d'autres tests sont appropriés.
- Tests de fonction thyroïdienne, puisque l'hypothyroïdie est une cause d'hyperprolactinémie.
- IRM de l'hypophyse.
- Si un prolactinome est en cause, la fonction hypophysaire et le champ visuel (évaluation clinique et campimétrique) doivent être testés.

Soins

Si possible, l'éventuelle médication en cause doit être arrêtée et toute hypothyroïdie traitée. L'hyperprolactinémie est contrôlée par un agoniste de la dopamine, comme la cabergoline, 500 µg une ou deux fois par semaine en fonction de la réponse clinique et du taux de prolactine. La bromocriptine, qui a été utilisée depuis plus longtemps, est préférable si une grossesse est planifiée. Le traitement définitif reste controversé et dépend de la taille de la tumeur, de ce que le patient souhaite au plan de la fertilité et des installations disponibles. L'ablation chirurgicale de la tumeur via une approche transsphénoïdale (voir « Acromégalie »), combinée avec une radiothérapie postopératoire pour les tumeurs volumineuses, restaure souvent une prolactinémie normale, mais le taux de récidive tardive est élevé (50 % à 5 ans). Les petites tumeurs (microadénomes) chez les patients asymptomatiques peuvent ne devoir faire l'objet que d'un suivi.

Axe thyroïdien

La glande thyroïde sécrète principalement la thyroxine (T_4) et seulement une petite quantité de l'hormone biologiquement active, la triiodothyronine (T_3). La T_3 circulante est produite surtout par la conversion périphérique de T_4. L'iode est essentiel pour la synthèse des hormones thyroïdiennes. Plus de 99 % de T_4 et T_3 circulent liés aux protéines plasmatiques, principalement à la TBG (*thyroxine-binding globulin*), mais seule l'hormone libre agit sur les tissus. Les hormones thyroïdiennes contrôlent le métabolisme de nombreux tissus. La voie de rétroaction qui régule la sécrétion de TSH est décrite plus haut. La fonction thyroïdienne est évaluée par la mesure de :

- la concentration sérique de TSH ;
- la concentration sérique de T_4 libre (ou T_3).

Des médicaments et des maladies peuvent modifier les concentrations des protéines porteuses ou leurs interactions avec T_4 et T_3. Aussi, les concentrations d'hormones libres et totales peuvent ne pas être concordantes. Par exemple, les estrogènes (pendant la grossesse ou chez les femmes prenant la pilule contraceptive) augmentent les concentrations de TBG et donc de T_4 totale, mais les concentrations physiologiquement importantes de T_4 libre sont normales.

Tests d'évaluation de la fonction thyroïdienne

Tester la fonction thyroïdienne est indiqué chez les patients entrant dans les catégories suivantes :

- en cas de symptômes ou de signes évocateurs d'hypo- ou d'hyperthyroïdie (tableau 14.2). Chez les patients qui souffrent d'une maladie aiguë, comme une pneumonie (sauf si la maladie de la thyroïde est fortement suspectée), la fonction thyroïdienne ne doit pas être évaluée puisque les changements dans les protéines de liaison, dans les hormones thyroïdiennes (T_4 et T_3 totales et libres sont faibles) et la TSH (normale) surviennent en cas de maladie grave non thyroïdienne (« syndrome euthyroïdien »). Le test répété après la guérison de la maladie aiguë montrera que, dans la plupart des cas, ces patients sont euthyroïdiens ;
- chez les patients qui sont traités pour hypo- ou hyperthyroïdie ;
- en cas de traitement par des médicaments causant des troubles de la thyroïde, par exemple l'amiodarone ;

Tableau 14.2. Tests fonctionnels dans les maladies thyroïdiennes

	TSH (0,3–3,5 mU/l)	T_4 libre (10–25 pmol/l)	T_3 libre (3,5–7,5 pmol/l)
Thyrotoxicose	↓ (< 0,05 mU/l)	↑	↑
Hypothyroïdie primaire	↑ (> 10 mU/l)	↓ ou normale basse	↓ ou normale
Déficit de TSH	↓ ou normale basse	↓ ou normale basse	↓ ou normale
Toxicose T_3	↓ (< 0,05 mU/l)	Normale	↑
Hypothyroïdie infraclinique	Légèrement ↑ (5–10 mU/l)	Normale	Normale

↑ : augmenté ; ↓ : diminué.

- après irradiation, qu'il s'agisse d'un traitement à l'iode radioactif ou d'une irradiation cervicale externe ;
- après une thyroïdectomie subtotale.

Hypothyroïdie

Une hypoactivité de la thyroïde peut être liée directement à une maladie de la glande (primitive) ou, beaucoup moins souvent, secondaire à une affection hypothalamo-hypophysaire (hypothyroïdie secondaire).

Étiologie

L'hypothyroïdie affecte 0,1 à 2 % de la population. Elle est beaucoup plus fréquente chez les femmes, et l'incidence augmente avec l'âge. Dans les régions du monde où l'apport en iode est suffisant, la cause la plus fréquente d'insuffisance thyroïdienne primaire est la thyroïdite auto-immune.

- La *thyroïdite auto-immune* peut être associée à un goitre (thyroïdite de Hashimoto) ou à une atrophie thyroïdienne. Le tissu thyroïdien est détruit par des anticorps et diverses cellules immunitaires. Presque tous les patients ont des anticorps sériques dirigés contre la thyroglobuline, la peroxydase thyroïdienne (anticorps antimicrosomes thyroïdiens) et contre le récepteur de la TSH, dont la liaison est ainsi bloquée. Elle est associée à d'autres maladies auto-immunes, telles que l'anémie pernicieuse et la maladie d'Addison. Une thyroïdite auto-immune, normalement transitoire, peut survenir après l'accouchement, provoquant une hypo- ou hyperthyroïdie, parfois les deux, de façon séquentielle.
- *Iatrogène*. Une thyroïdectomie (pour le traitement de l'hyperthyroïdie ou la résection d'un goitre), un traitement à l'iode radioactif ou une irradiation cervicale externe pour cancer de la tête ou du cou peuvent causer une hypothyroïdie.
- *Induite par les médicaments* comme le carbimazole, le lithium, l'amiodarone et l'interféron.
- La *carence en iode* existe encore dans certaines zones, notamment les zones montagneuses (Alpes, Himalaya, Amérique du Sud). Le goitre, parfois massif, est commun. Un excès d'iode peut aussi causer une hypothyroïdie chez les patients atteints d'une maladie thyroïdienne préexistante.
- L'*hypothyroïdie congénitale* est liée à une aplasie ou une dysplasie de la glande, ou bien à une synthèse défectueuse des hormones thyroïdiennes.

Caractéristiques cliniques

La figure 14.6 illustre les signes et symptômes de l'hypothyroïdie. Par myxœdème, on entend l'accumulation de mucopolysaccharides dans les tissus sous-cutanés. Les manifestations cliniques sont souvent difficiles à distinguer chez les personnes âgées et les jeunes femmes. L'hypothyroïdie doit être exclue chez toutes les patientes atteintes d'oligoménorrhée/aménorrhée, de ménorragie, de stérilité et d'une hyperprolactinémie. De nombreux cas sont détectés par un dépistage biochimique de routine.

Examens

Le dosage de la TSH sérique est l'examen de choix. Une TSH élevée avec un tableau clinique compatible confirme l'hypothyroïdie primitive.

- Le taux sérique de T_4 libre est faible.
- Des anticorps antithyroïdiens et spécifiques d'autres organes peuvent être détectés dans le sérum.

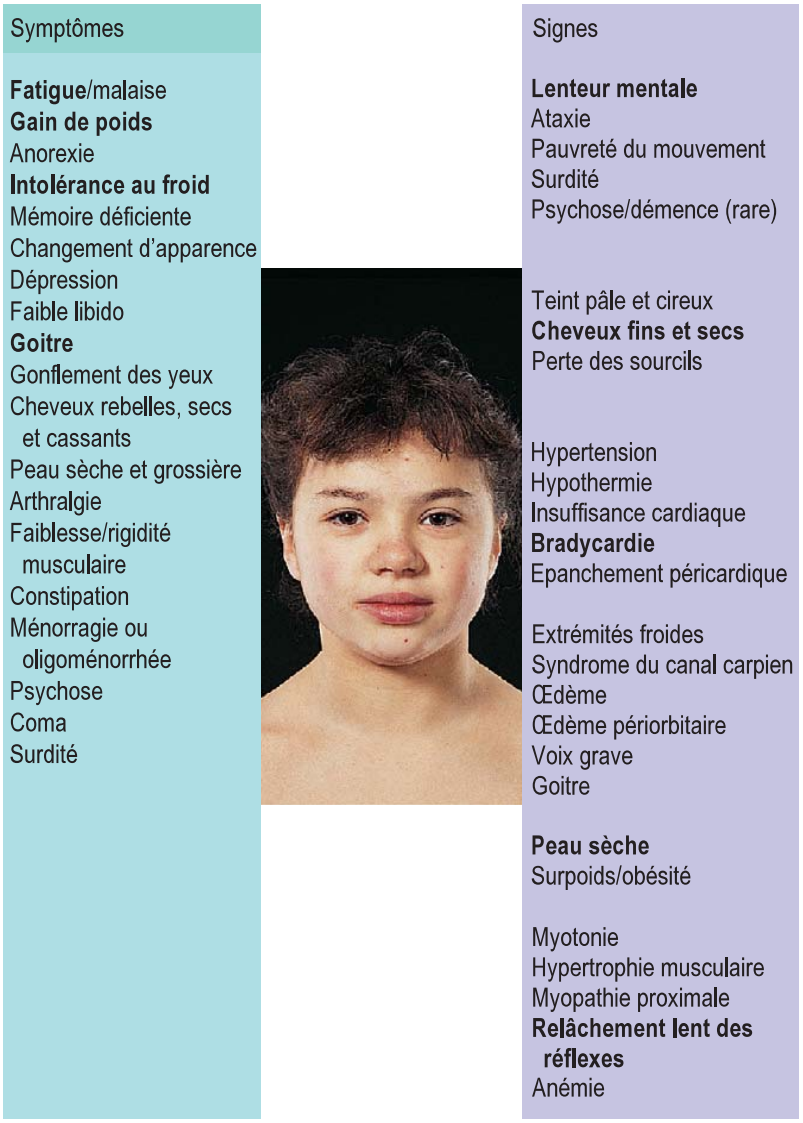


Figure 14.6. Symptômes et manifestations de l'hypothyroïdie.
Les signes les plus discriminants sont indiqués en gras. (*Les antécédents d'un parent sont souvent révélateurs. Des symptômes d'une autre maladie auto-immune peuvent être présents.*)

- Les autres signes sont notamment une anémie (normocytaire ou macrocytaire), une hyperlipidémie, une hyponatrémie (due à une augmentation de l'hormone antidiurétique et à une réduction de la clairance de l'eau libre) et une augmentation du taux sérique de créatine kinase associée à une myopathie.

Soins

Le traitement à vie est à base de lévothyroxine, à une dose quotidienne de 1,6 µg/kg (100 à 150 µg pour un adulte de taille moyenne). L'adéquation de la posologie est évaluée cliniquement et par les tests de fonction thyroïdienne après au moins 6 semaines de traitement à dose stable. L'objectif du traitement est la normalisation de la concentration sérique de TSH. Un dosage annuel de la TSH est suffisant pour les patients prenant une dose stable, sauf en cas de changements importants, par exemple une grande variation de poids ou une grossesse. Chez les patients âgés (> 60 ans) et les patients atteints de cardiopathie ischémique, la dose initiale est de 25 µg/jour, puis augmentée progressivement toutes les 3 à 6 semaines jusqu'à l'euthyroïdie.

Hypothyroïdie infraclinique (euthyroïdie compensée)

Le taux sérique de TSH est légèrement augmenté, mais la concentration sérique de T_4 libre est normale (tableau 14.2). La plupart des cas correspondent à la phase précoce d'une thyroïdite chronique auto-immune et, chaque année, environ 2 à 4 % évolueront vers une hypothyroïdie

manifeste. Les avantages du traitement sont controversés. Le traitement par la lévothyroxine est normalement recommandé lorsque la TSH se maintient, 3 mois après le test initial, au-dessus de 10 mU/l, quand le titre des anticorps antithyroïdiens est élevé, en cas d'anomalies lipidiques ou quand le tableau clinique est évocateur d'hypothyroïdie. Chez les patients non traités, il faut doser la TSH chaque année afin de détecter une possible transformation en hypothyroïdie patente.

Coma myxœdémateux

Une hypothyroïdie grave peut se manifester, mais rarement, par de la confusion et un coma, en particulier chez une personne âgée. Les caractéristiques typiques sont entre autres : hypothermie (voir plus loin), insuffisance cardiaque, hypoventilation, hypoglycémie et hyponatrémie. Le traitement optimal est controversé et les données probantes font défaut; l'encadré 14.1 fournit quelques recommandations. Le traitement est lancé sur la base d'une suspicion clinique avant même que les résultats des tests de laboratoire ne soient connus. Les indices de l'origine myxœdémateuse possible d'un coma sont des antécédents de maladie thyroïdienne, éventuellement rapportés par des membres de la famille.

ENCADRÉ 14.1 – URGENCE

Traitement du coma myxœdémateux

Examens

- Taux sériques de TSH, T_4 et cortisol avant le traitement à l'hormone thyroïdienne
- Hémogramme complet, urée et électrolytes sériques, glycémie, hémocultures
- Surveillance ECG pour arythmies cardiaques

Traitement

- T_3 par voie orale ou intraveineuse de 2,5 à 5 µg toutes les 8 heures
- Oxygène (par ventilation mécanique si nécessaire)
- Réchauffement progressif (voir encadré 14.4)
- Hydrocortisone 100 mg IV toutes les 8 heures (au cas où l'hypothyroïdie est une manifestation d'hypopituitarisme)
- Perfusion de glucose pour prévenir l'hypoglycémie
- Traitement de soutien du patient dans le coma (voir chap. 17)

Troubles psychiques du myxœdème

La dépression est fréquente et parfois, en cas de grave hypothyroïdie chez un sujet âgé, celui-ci peut devenir franchement dément ou psychotique et délirer complètement. Ce syndrome peut survenir peu après le début du traitement à la thyroxine.

Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie (hyperactivité thyroïdienne, thyrotoxicose) est fréquente, touchant, à un moment donné, 2 à 5 % de toutes les femmes, principalement entre 20 et 40 ans. Trois troubles thyroïdiens intrinsèques représentent la majorité des cas d'hyperthyroïdie : la maladie de Basedow, l'adénome toxique et le goitre multinodulaire toxique. Des causes plus rares sont une infection virale (thyroïdite de De Quervain), une consommation cachée de T_4 (thyroïdite factice), un médicament (amiodarone), un carcinome thyroïdien différencié métastatique et des tumeurs sécrétrices de TSH (par exemple de l'hypophyse).

- La *maladie de Basedow* est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie ; elle est la conséquence de la liaison d'anticorps IgG au récepteur de la TSH, ce qui stimule la production des hormones thyroïdiennes. Elle se manifeste par des signes cliniques caractéristiques (voir ci-dessous) et peut être associée à d'autres maladies auto-immunes, telles qu'une anémie pernicieuse ou une myasthénie.
- *Goitre multinodulaire toxique.* De nombreux patients porteurs d'un goitre multinodulaire toxique sont restés euthyroïdiens pendant plusieurs années avant le développement d'une autonomie nodulaire. Il se développe fréquemment chez les femmes âgées, et le traitement médicamenteux est rarement couronné de succès dans l'induction d'une rémission prolongée.
- Le *nodule ou adénome solitaire toxique* est responsable d'environ 5 % des cas d'hyperthyroïdie. À nouveau, un traitement médicamenteux aboutit rarement à une rémission prolongée.
- *Thyroïdite de De Quervain.* L'hyperthyroïdie transitoire résulte parfois d'une inflammation aiguë de la glande, probablement en raison d'une infection virale. Elle est généralement accompagnée de fièvre, de malaise et de douleur

dans le cou. Le traitement est à base d'aspirine, la prednisolone étant réservée aux patients ayant des symptômes graves.

- *Thyroïdite du postpartum* (voir plus haut).

Caractéristiques cliniques

La figure 14.7 illustre les symptômes et manifestations typiques. Les caractéristiques cliniques varient avec l'âge et l'étiologie sous-jacente. Une ophtalmopathie (voir ci-dessous), un myxœdème prétibial (lésions cutanées symétriques, rouge-violet, surélevées à la face antérolatérale des tibias) et une acropachie thyroïdienne (doigts en baguettes de tambour, enflés et néoformation osseuse périostée) ne s'observent que dans la maladie de Basedow. Les patients âgés peuvent être atteints de fibrillation auriculaire et/ou d'insuffisance cardiaque, ou leur tableau clinique peut ressembler à une hypothyroïdie (thyrotoxicose apathique).

Examens

- La TSH est abaissée (< 0,05 mU/l).
- Les taux sériques de T_4 et T_3 libres sont élevés. Parfois, seul celui de T_3 est augmenté (toxicose T_3).
- Des anticorps sériques antimicrosomes et antithyroglobuline sont présents dans la plupart des cas de maladie de Basedow. Les anticorps antirécepteur de la TSH ne sont pas dosés de façon routinière.
- L'échographie thyroïdienne contribuera à différencier la maladie de Basedow d'un adénome toxique.

Soins

Trois types de traitement sont utilisés pour diminuer la synthèse des hormones thyroïdiennes : des médicaments, l'iode radioactif et la chirurgie. L'iode radioactif est le traitement de première

Symptômes

Perte de poids
Augmentation de l'appétit
Irritabilité/changement de comportement
Agitation
Malaise
Rigidité
Faiblesse musculaire
Tremblements
Choréoathétose
Essoufflement
Palpitations
Intolérance à la chaleur
Démangeaisons
Soif
Vomissements
Diarrhée
Affections oculaires*
Goitre
Oligoménorrhée
Perte de libido
Gynécomastie
Onycholyse
Haute stature (enfants)
Transpiration

* Seulement dans la maladie de Basedow

Signes

Tremblements
Hyperkinésie
Psychose

Tachycardie ou fibrillation auriculaire
Pouls ample
Vasodilatation périphérique etaxtrémités chaudes
Hypertension systolique
Insuffisance cardiaque

Exophtalmie*
Asynergie oculopalpébrale et regard fixe
Œdème conjonctival
Ophtalmoplégie*
Œdème périorbitaire
Goitre, souffle
Perte de poids

Myopathie proximale
Atrophie des muscles proximaux
Onycholyse
Erythème palmaire

Dermopathie basedowienne*
Acropachie thyroïdienne
Myxœdème prétibial

* Seulement dans la maladie de Basedow

Figure 14.7. Symptômes et manifestations de l'hyperthyroïdie.
Les signes les plus discriminants sont indiqués en gras. Des manifestations supplémentaires sont l'hypercalcémie et l'ostéoporose.

ligne préféré aux États-Unis, alors qu'en France, le traitement médical est la première option.

Médicaments antithyroïdiens

Le carbimazole (20 à 40 mg par jour) est le plus souvent prescrit en France, alors que son métabolite, le thiamazole (méthimazole) est utilisé aux États-Unis. Tous deux bloquent la biosynthèse des hormones thyroïdiennes; ils exercent aussi des effets immunosuppresseurs sur le processus responsable de la maladie de Basedow. Comme le bénéfice clinique ne se manifeste qu'après 10 à 20 jours, on recourt à des β-bloquants (généralement le propranolol) pour contrôler rapidement les symptômes, car de nombreuses manifestations dépendent du système sympathique. Après 4 à 6 semaines à la dose complète, le carbimazole est progressivement réduit en 6 à 24 mois à 5 mg par jour et abandonné lorsque le patient est redevenu euthyroïdien. L'objectif du traitement pendant cette période est de maintenir des taux normaux de T_4 libre et de TSH. A l'arrêt du traitement médicamenteux, principalement dans les deux années suivantes, 50 % des patients font une rechute et ont besoin d'un traitement complémentaire (médicament antithyroïdien à long terme, iode radioactif ou chirurgie). Le plus grave effet secondaire du carbimazole est une agranulocytose. Tous les patients débutant un traitement doivent être avertis; en cas de mal de gorge ou de fièvre inexpliquée, ils doivent cesser le carbimazole et demander une formule sanguine en urgence. Si cet effet toxique survient, on remplace le carbimazole par le propylthiouracile.

Iodure de sodium radioactif (^{131}I) par voie orale

Ce produit est largement utilisé pour le traitement de l'hyperthyroïdie, mais est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. Il s'accumule dans la glande qu'il irradie localement. La fonction thyroïdienne redevient normale en 4 à 12 semaines. Si l'hyperthyroïdie persiste, une dose supplémentaire d'^{131}I peut être administrée, même si celle-ci augmente la fréquence d'hypothyroïdie subséquente.

Chirurgie

Une thyroïdectomie subtotale ne doit être effectuée que chez les patients qui ont été rendus euthyroïdiens. Les médicaments antithyroïdiens sont arrêtés 10 à 14 jours avant l'opération et remplacés par de l'iodure de potassium par voie orale; celui-ci inhibe la libération de l'hormone thyroïdienne et réduit la vascularisation de la glande. Les complications de la chirurgie sont : saignement, hypocalcémie, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, paralysie du nerf laryngé récurrent et hyperthyroïdie récurrente.

Le choix du traitement de l'hyperthyroïdie dépend des préférences du patient et de l'expertise locale. La chirurgie est particulièrement indiquée chez les patients qui ont un goitre volumineux, chez les patients victimes d'effets secondaires du médicament ou qui ne respectent pas la posologie, mais ne veulent pas l'iode radioactif, ou en cas de suspicion de malignité d'un nodule. Après la chirurgie ou le traitement à l'iode radioactif, un dosage répété de la TSH est indiqué pour la détection d'une hypothyroïdie éventuelle.

Crise thyroïdienne ou « tempête thyroïdienne »

C'est une affection rare qui peut mettre la vie en danger; une thyrotoxicose s'aggrave rapidement avec hyperpyrexie, tachycardie, agitation extrême et finalement délire, coma et mort. Elle est généralement provoquée par une infection, un stress, la chirurgie ou un traitement à l'iode radioactif chez un patient non préparé. Grâce à un traitement minutieux, ce syndrome ne devrait plus se produire et la plupart des cas qualifiés de « crises » sont tout simplement une thyrotoxicose sévère, mais sans complications. Le traitement de la tempête thyroïdienne est le suivant : fortes doses de carbimazole (20 mg par voie orale toutes les 8 heures), propranolol (80 mg par voie orale toutes les 12 heures), iodure de potassium (15 mg par voie orale toutes les 6 heures, pour bloquer la libération aiguë d'hormone thyroïdienne par la glande) et hydrocortisone (100 mg IV toutes les 6 heures, pour inhiber la conversion périphérique de T_4 en T_3).

Complications ophtalmiques de la maladie de Basedow

La rétraction de la paupière (le blanc de la sclérotique visible au-dessus de la cornée lorsque le patient regarde en avant) et l'asynergie oculopal-

pébrale (retard dans le déplacement de la paupière supérieure lorsque l'œil se déplace vers le bas) sont dues au fait que le muscle releveur de la paupière supérieure est devenu plus sensible aux catécholamines. Ces anomalies s'observent dans toute forme d'hyperthyroïdie. L'exophtalmie (saillie des globes oculaires) et l'ophtalmoplégie (limitation des mouvements des yeux) sont caractéristiques des patients atteints de maladie de Basedow (maladie ophtalmique de Basedow).

Étiologie

Des lymphocytes T réagissent avec un ou plusieurs antigènes présents dans la cavité orbitaire; ceux-ci partagent probablement des épitopes communs avec ceux du récepteur de la TSH. L'interaction déclenche une cascade d'événements aboutissant à l'inflammation rétro-orbitaire. Le gonflement et l'œdème des muscles oculomoteurs conduisent à une limitation du mouvement et à l'exophtalmie. Finalement, la pression accrue sur le nerf optique peut provoquer une atrophie optique. L'ophtalmopathie est plus fréquente et plus grave chez les fumeurs.

Caractéristiques cliniques

L'atteinte oculaire est habituellement bilatérale. Les patients se plaignent d'une sensation de pression ou de douleur oculaire; ils ont l'impression d'avoir du sable dans les conjonctives, leur vision est diminuée et ils deviennent photophobes. L'exophtalmie et l'ophtalmoplégie sont des effets directs de l'inflammation rétro-orbitaire, tandis que l'œdème conjonctival (chémosis), l'asynergie oculopalpébrale et les cicatrices de la cornée sont secondaires à l'exophtalmie et à l'absence de protection oculaire (fig. 14.8). Les manifestations oculaires n'évoluent pas en parallèle avec les signes cliniques de la maladie de Basedow; elles peuvent apparaître avant ou après l'hyperthyroïdie.

Examens

Le diagnostic est généralement posé sur la base des signes cliniques typiques associés à des symptômes de maladie de Basedow. L'IRM des orbites exclura d'autres causes d'exophtalmie, par exemple une tumeur rétro-orbitaire; elle montrera les

Degré 0 Aucun signe ni symptôme
Degré 1 Seuls les signes, pas de symptômes
Degré 2 Implication des tissus mous
Degré 3 Exophtalmie (mesurable à l'exophtalmomètre)
Degré 4 Implication des muscles extraoculaires
Degré 5 Atteinte de la cornée
Degré 6 Perte de la vue avec implication du nerf optique

Figure 14.8. Signes oculaires de la maladie de Basedow.

muscles épaissis et l'œdème. L'acuité visuelle et le champ visuel doivent obligatoirement être évalués chez tous les patients.

Soins

Le dysfonctionnement thyroïdien doit être corrigé et l'hypothyroïdie évitée, car elle peut aggraver l'ophtalmopathie. Le patient doit arrêter de fumer. Le traitement spécifique comprend des larmes artificielles et, pour des symptômes graves, de hautes doses de corticoïdes systémiques (par exemple prednisolone, 30 à 120 mg par jour) pour réduire l'inflammation. Pour protéger la cornée, il peut être indiqué de coudre partiellement les bords des paupières. Pour corriger la diplopie ou décompresser l'orbite, en particulier si la vue est menacée, il faut intervenir directement sur les muscles oculaires. Parfois, il est nécessaire d'irradier la cavité orbitaire ou de la décomprimer chirurgicalement.

Goitre (hypertrophie de la thyroïde)

Le goitre est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes et peut être d'origine physiologique ou pathologique (tableau 14.3). La présence d'un goitre ne donne aucune indication sur l'état fonctionnel de la thyroïde du patient.

Tableau 14.3. Les causes et les types de goitre

Diffus
Physiologique : * puberté, grossesse
Auto-immune : maladie de Basedow, maladie de Hashimoto
Thyroïdite aiguë virale (thyroïdite de De Quervain)*
Carence en iode (goitre endémique)
Dyshormonogenèse
Agents goitrogènes, par exemple les sulfonylurées
Nodulaire
Goitre multinodulaire
Nodule solitaire
Fibrotique (thyroïdite de Riedel)
Kystes
Tumeurs
Adénome
Carcinome
Lymphome
Divers
Sarcoïdose
Tuberculose

* Le goitre se résout habituellement spontanément.

Caractéristiques cliniques

Un goitre est souvent considéré d'abord comme un défaut esthétique, mais il peut occasionner un inconfort ou une douleur dans le cou, et la compression trachéale ou œsophagienne cause parfois des difficultés respiratoires ou de la dysphagie. La glande peut être diffusément élargie, multinodulaire ou contenir un nodule solitaire. Un souffle peut être perçu à l'auscultation. Une adénopathie associée suggère qu'il pourrait être cancéreux.

Examens

Avec l'anamnèse et l'examen physique, les examens servent à l'évaluation de l'état thyroïdien et à l'identification de la nature pathologique du goitre.

- *Analyses de sang* : tests de fonction thyroïdienne (tableau 14.2) et anticorps antithyroïdiens.
- *Imagerie* : une échographie thyroïdienne à haute résolution peut délimiter des nodules et déterminer s'ils sont kystiques ou solides. Les deux types de nodules sont généralement bénins, mais peuvent être malins; une aspiration à l'aiguille fine (voir ci-dessous) sous contrôle échographique est donc nécessaire. En cas de goitre très volumineux ou de symptômes cliniques (difficulté à respirer), des radiographies du thorax et de sa partie supérieure peuvent montrer une compression de la trachée et une extension rétrosternale importante.
- Une *aspiration à l'aiguille fine* en vue de la cytologie est indiquée en cas de nodules solitaires ou de nodule dominant dans un goitre multinodulaire, car le risque de tumeur maligne est de 5 %.
- La *scintigraphie thyroïdienne* (^{125}I ou ^{131}I) distingue un nodule fonctionnel (rarement malin) d'un non fonctionnel (10 % sont malins). Toutefois, l'aspiration à l'aiguille fine a largement remplacé la scintigraphie isotopique.

Soins

Un traitement n'est habituellement pas requis, si ce n'est pour induire une euthyroïdie si nécessaire. La chirurgie est indiquée lorsqu'un goitre trop volumineux devient gênant au plan esthétique ou parce qu'il comprime la trachée ou l'œsophage, ou parce que l'aspiration a révélé la nature cancéreuse de l'hypertrophie (aspiration positive) ou potentiellement cancéreuse (aspiration négative, mais croissance rapide et adénopathies cervicales).

Cancer de la thyroïde

Le cancer de la thyroïde est rare, la plupart se présentant comme des nodules asymptomatiques. Le premier signe est parfois celui de métastases ganglionnaires ou, plus rarement, pulmonaires ou osseuses. Les caractéristiques qui suggèrent un carcinome chez un patient porteur d'un nodule thyroïdien sont : l'augmentation progressive de la taille du nodule, sa consistance dure et irrégulière et la présence de ganglions lymphatiques (tableau 14.4). La cytoponction à l'aiguille fine est le meilleur test pour la distinction entre nodules bénins et malins. Le traitement des cancers folliculaires et papillaires est une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire cervical en cas d'extension locale. On administre ensuite de l'iode radioactif afin de tuer les cellules cancéreuses résiduelles et d'éventuelles métastases

Tableau 14.4. Caractéristiques du cancer de la thyroïde

Type cellulaire	Particularité	Extension	Pronostic
Papillaire (70 %)	Touche les jeunes	Locale	Favorable
Folliculaire (20 %)	Âge moyen	Pulmonaire et osseuse	En général favorable
Anaplasique (< 5 %)	Agressif	Locale	Très défavorable
Lymphome (2 %)	Variable		Habituellement défavorable
Cellules médullaires (5 %)	Souvent familial	Locale et métastases	Défavorable

La fréquence du type de tumeur est donnée en pourcentage entre parenthèses. Carcinome médullaire (voir « Néoplasie endocrinienne multiple » plus loin dans le chapitre).

encore capables de capter l'isotope. Pour un carcinome anaplasique ou un lymphome, la radiothérapie externe peut procurer un bref répit ; sinon, le traitement est essentiellement palliatif.

Reproduction masculine

La gonadolibérine (*gonadotrophin-releasing hormone* [GnRH]) est sécrétée épisodiquement par l'hypothalamus (pendant et après la puberté) et stimule la sécrétion de LH et FSH par l'hypophyse antérieure. La LH stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig du testicule. La testostérone circule liée à la globuline transporteuse des hormones sexuelles (*sex hormone binding globulin* [SHBG]) et, par l'intermédiaire des récepteurs nucléaires des androgènes, elle induit la libido et les caractères sexuels secondaires masculins (croissance des poils pubiens, axillaires et faciaux, élargissement des organes génitaux externes, approfondissement de la voix, croissance musculaire et calvitie frontale). La FSH stimule la production des spermatozoïdes par les testicules matures, mais aussi celle des inhibines A et B qui, par une rétroaction négative, inhibent la sécrétion de FSH.

Hypogonadisme masculin

L'hypogonadisme masculin est la conséquence d'une maladie des testicules (hypogonadisme primaire), de l'hypophyse ou de l'hypothalamus (hypogonadisme secondaire). Parfois, c'est la capacité de répondre à la testostérone qui est en défaut (tableau 14.5). Une fertilité moindre et les signes dépendant du déficit androgénique composent le tableau clinique, qui varie selon l'âge d'apparition de l'hypogonadisme (tableau 14.6). À l'adolescence, la puberté est retardée et le corps prend un aspect eunuchoïde : longues jambes et longs bras par rapport au tronc. En effet, la fusion

Tableau 14.5. Causes de l'hypogonadisme masculin

Gonadotrophines réduites (maladie hypothalamo-hypophysaire)
Hypopituitarisme
Déficience gonadotrope sélective (syndrome de Kallmann)
Maladie systémique grave
Insuffisance pondérale grave
Hyperprolactinémie
Interfère avec la sécrétion pulsatile de LH et FSH
Maladie gonadique primaire (congénitale)
Agénésie des cellules de Leydig, anorchie
Cryptorchidie (testicule non descendu)
Anomalie chromosomique (syndrome de Klinefelter)
Déficits enzymatiques : déficit en 5α-réductase
Maladie gonadique primaire (acquise)
Torsion testiculaire, drépanocytose
Orchidectomie
Chimiothérapie/radiothérapie, toxicité
Orchite (par exemple oreillons)
Maladie rénale chronique
Cirrhose/alcool
Drépanocytose
Déficience ou anomalie des récepteurs d'androgènes

Tableau 14.6. Conséquences du déficit androgénique chez l'homme

Perte de libido
Voix aiguë (si prépubère)
Pas de récession temporale des cheveux
Perte de la pilosité faciale, axillaire, pubienne et des membres
Perte d'érection/éjaculation
Petits testicules mous
Pénis/scrotum peu développés
Hypofertilité
Augmentation de la taille et de l'envergure des bras (si prépubère)
Diminution de la masse musculaire
Ostéoporose
Gynécomastie

retardée des épiphyses permet une croissance continue des os longs.

Le *syndrome de Klinefelter* est l'hypogonadisme primaire congénital le plus commun ; son incidence est de 1 sur 1000 nouveau-nés vivants. Il est dû à la présence d'un chromosome X supplémentaire (47, XXY). La perte accélérée des cellules germinales testiculaires conduit à la stérilité et à une atrophie des testicules, qui sont petits et fermes. Le tableau clinique varie : les cas les plus graves se manifestent par l'absence de maturation sexuelle, un corps eunuchoïde, une gynécomastie et des difficultés d'apprentissage.

Le *déficit congénital de gonadolibérine (GnRH)* peut survenir de façon isolée, ou être associé à une anosmie (absence d'odorat), au daltonisme, à une fente palatine ou à des anomalies rénales ; ces associations constituent le syndrome de Kallmann.

Examens

Un taux sérique de testostérone faible, ou normal bas, confirme le diagnostic clinique d'hypogonadisme. Les concentrations sériques supranormales de FSH et de LH indiquent que le patient a un hypogonadisme primaire (maladie testiculaire), alors que des taux normaux ou bas de FSH/LH sont des signes d'atteinte pituitaire ou hypothalamique (hypogonadisme secondaire). D'autres investigations, par exemple le dosage de la prolactine sérique, l'analyse chromosomique (par exemple pour exclure un syndrome de Klinefelter), une IRM de l'hypophyse et des tests de la fonction pituitaire, seront choisies en fonction du site présumé de l'anomalie.

Soins

La cause peut rarement être inversée et la base du traitement est le remplacement des androgènes par la testostérone. Les patients atteints de maladie hypothalamo-hypophysaire seront traités par la LH, la FSH ou la GnRH si la fécondité est souhaitée.

Perte de libido et dysfonction érectile

La dysfonction érectile est définie comme l'absence de déclenchement d'une érection ou l'incapacité de la maintenir jusqu'à l'éjaculation. L'érection dépend d'une augmentation de la vascularisation du pénis contrôlée par les nerfs parasympathiques sacrés. Elle peut être altérée par une maladie vasculaire, une neuropathie autonome (le plus souvent liée à un diabète) ou des lésions nerveuses après une chirurgie pelvienne. Les voies nerveuses de l'éjaculation passent par les sympathiques lombaires, et des anomalies peuvent se produire en cas de neuropathie autonome ou de lésion nerveuse traumatique. Des facteurs psychologiques, endocriniens (causes d'hypogonadisme mentionnées ci-dessus), l'alcool et des drogues, par exemple le cannabis, et les diurétiques peuvent altérer les fonctions des nerfs parasympathiques et sympathiques. Chez de nombreux patients, la cause pourra être identifiée sur les seules bases de l'anamnèse et de l'examen. Si les émissions nocturnes et les érections matinales persistent, la dysfonction érectile est probablement d'origine psychogène.

Les médicaments en cause doivent être arrêtés. Des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil), qui augmentent le flux sanguin du pénis, constituent habituellement le premier choix thérapeutique. D'autres médications sont l'apomorphine, les injections intracaverneuses d'alprostadil, de papavérine ou de phentolamine, les pompes à vide et les implants péniens.

De nombreux cas sont d'origine psychologique, et une consultation psychosexuelle peut s'avérer efficace.

Gynécomastie

La gynécomastie est le développement du tissu mammaire chez les hommes. Elle résulte d'une augmentation du rapport entre estrogènes et androgènes (tableau 14.7), et fait suite le plus souvent à une maladie du foie ou est un effet secondaire de certains médicaments. La gynécomastie apparaît également au début de la puberté en raison d'un excès relatif d'estrogènes, et disparaît spontanément. Une gynécomastie inexpliquée peut survenir, surtout chez les personnes âgées ; elle est alors, après l'examen clinique et les investigations, un diagnostic d'exclusion. Dans d'autres cas, le traitement est celui de la cause sous-jacente ; éventuellement et si possible, il faudra arrêter la prise du médicament en cause. La chirurgie est parfois nécessaire.

Tableau 14.7. Causes de gynécomastie

Physiologiques
Nouveau-né, effet des hormones maternelles
Puberté
Vieillesse
Sécrétion déficiente de testostérone
Toute cause d'hypogonadisme (tableau 14.6)
Tumeurs productrices d'estrogènes
Testiculaire ou surrénalienne
Tumeurs productrices d'HCG
Testiculaire ou pulmonaire
Médicaments
Estrogéniques : estrogènes, digoxine, cannabis, diamorphine
Anti-androgènes : spironolactone, cimétidine, cyprotérone
Autres : gonadotrophines, cytotoxiques
Autres
Hyperthyroïdie
Carcinome mammaire

HCG : gonadotrophine chorionique humaine.

Reproduction féminine

Chez la femme adulte, les centres cérébraux supérieurs imposent un cycle menstruel de 28 jours sur l'activité de la GnRH hypothalamique. Celle-ci stimule la libération de la FSH et de la LH hypophysaires. La LH stimule la production d'androgènes par l'ovaire et la FSH stimule le développement folliculaire et de l'activité de l'aromatase (une enzyme nécessaire à la conversion des androgènes ovariens en estrogènes). Les estrogènes sont nécessaires pour un développement pubertaire normal et, avec la progestérone, ils assurent le déroulement du cycle menstruel ; ils exercent aussi divers effets sur une variété de tissus.

Ménopause

La ménopause, ou l'arrêt des menstruations, survient naturellement vers l'âge de 45 à 55 ans. À la fin de la quarantaine, les concentrations de FSH d'abord et de LH ensuite commencent à augmenter, probablement en raison de la diminution de la fonction folliculaire. Les taux d'estrogènes chutent et le cycle est perturbé. La ménopause peut également être causée par une intervention chirurgicale, une radiothérapie des ovaires ou une maladie ovarienne (par exemple ménopause prématurée survenant entre 20 et 40 ans). Les manifestations de la ménopause sont des bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale et une atrophie des seins. Des symptômes vagues de dépression, une perte de libido et un gain de poids sont également possibles. La densité osseuse diminue (ostéoporose) et la protection de la préménopause contre les cardiopathies ischémiques disparaît.

Le remplacement des estrogènes est le traitement le plus efficace pour le soulagement des symptômes de la ménopause ; il réduit également le risque de cancer colorectal et de fracture ostéoporotique, mais il augmente le risque de cancer du sein, de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral et de maladie thrombo-embolique veineuse. Les estrogènes, lorsqu'ils sont administrés seuls (sans progestatif), augmentent le risque de cancer de l'endomètre. La principale indication pour les estrogènes est le contrôle des symptômes de la ménopause avec la dose minimale efficace et durant une période la plus courte possible. Ils ne sont pas recommandés pour la seule prévention

de l'ostéoporose postménopausique ; dans ce cas, les bisphosphonates ou les modulateurs sélectifs des récepteurs estrogéniques, par exemple le raloxifène, constituent le traitement préféré. Le raloxifène offre l'avantage des effets positifs estrogéniques sur l'os, sans effet sur les récepteurs d'estrogènes des cancers du sein et de l'utérus. Les estrogènes sont utilisés dans l'insuffisance ovarienne prématurée (avant l'âge de 40 ans) ; dans ce cas, les avantages du traitement l'emportent sur les risques. Ils sont contre-indiqués chez les femmes ayant des antécédents de maladie thrombo-embolique, d'AVC ou de cancer du sein.

Hypogonadisme chez la femme et aménorrhée

L'aménorrhée est l'absence de menstruation. Elle est souvent physiologique, par exemple pendant la grossesse et la lactation, et après la ménopause. Une aménorrhée primaire est l'absence de menstruations spontanées à l'âge de 16 ans. L'aménorrhée secondaire est l'absence de menstruations pendant 3 mois chez une femme qui a déjà eu des cycles menstruels. Chez la femme, l'hypogonadisme se manifeste presque toujours comme une aménorrhée ou une oligoménorrhée (moins de neuf menstruations par an). Les autres caractéristiques d'un déficit en estrogènes sont l'atrophie des seins et du vagin, la perte des poils pubiens et l'ostéoporose.

Étiologie

Le tableau 14.8 énumère les causes d'aménorrhée. En pratique clinique, le syndrome des ovaires polykystiques est la cause la plus commune d'oligoménorrhée et d'aménorrhée, mais on doit toujours envisager une grossesse comme cause possible. Une importante perte de poids (par exemple en cas d'anorexie mentale) a longtemps été associée à l'aménorrhée, mais des pertes de poids plus modérées (par exemple sous l'effet d'un régime ou d'exercices) sont une cause fréquente d'aménorrhée due à une sécrétion anormale de GnRH.

Examens

La cause de l'aménorrhée peut être évidente après une anamnèse complète et un examen clinique. Les taux sériques de base de FSH, LH, d'estrogène et de prolactine permettront une distinction entre les causes primaires gonadiques et hypothalamo-hypophysaires. D'autres investigations, par exemple une échographie des ovaires, une laparoscopie avec biopsie ovarienne, une IRM de l'hypophyse et le dosage de la testostérone dans le sérum, dépendront du site probable du défaut et des résultats de l'examen clinique.

Soins

Le traitement est celui de la cause lorsque cela s'avère possible, par exemple une augmentation de poids, le traitement d'une hypothyroïdie ou d'une hyperprolactinémie. Chez les patientes dont le défaut sous-jacent ne peut pas être corrigé, des estrogènes cycliques sont prescrits pour corriger les symptômes du déficit estrogénique et prévenir l'ostéoporose précoce. Les patientes présentant un déficit isolé en GnRH ou qui sont atteintes d'hypopituitarisme sont traitées par la FSH et la LH. Le traitement des ovaires polykystiques est décrit ci-dessous.

Hirsutisme et syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

L'hirsutisme est un excès de pilosité chez la femme ; la répartition, dépendante des androgènes, est masculine : zone de la barbe, paroi abdominale, cuisses, aisselles et autour des mamelons. L'hirsutisme doit être différencié de l'*hypertrichose*, qui est indépendant des androgènes et désigne une augmentation générale de la pilosité corporelle. Celle-ci peut être raciale (certaines populations des régions méditerranéennes et du sous-continent indien), causée par certains médicaments (par exemple ciclosporine, minoxidil, phénytoïne) ou par l'anorexie mentale ; elle peut aussi être familiale.

L'hirsutisme est dû à une augmentation de la production d'androgènes par les ovaires ou les glandes surrénales, mais le plus souvent, il est associé au SOPK. Des causes plus rares sont une hyperplasie surrénalienne congénitale, une tumeur ovarienne ou surrénalienne sécrétrice d'androgènes, un prolactinome et la maladie de Cushing. Des signes de virilisation (clitoromégalie, calvitie frontale d'apparition

Tableau 14.8. Causes pathologiques d'aménorrhée

Hypothalamiques
Déficit en GnRH (isolé ou dans le cadre du syndrome de Kallmann)*
Perte de poids, exercice physique, stress
Après une contraception orale
Pituitaires
Hyperprolactinémie
Hypopituitarisme
Gonadiques
Syndrome des ovaires polykystiques
Insuffisance ovarienne – base auto-immune
Défaut de développement de l'ovaire (dysgénésie)*
Tumeurs ovariennes sécrétrices d'androgènes
Radiothérapie
Autres maladies
Dysfonctionnement thyroïdien
Syndrome de Cushing
Tumeurs de la surrénale
Maladie grave
Anomalie utérine ou vaginale
Hymen imperforé ou absence d'utérus*

* Se manifeste comme aménorrhée primaire.

récente, approfondissement de la voix et perte de la forme du corps féminin) impliquent des excès substantiels d'androgènes, et indiquent généralement une cause autre qu'un SOPK.

Le SOPK est l'un des troubles hormonaux les plus courants qui affectent les femmes. Il est caractérisé par de multiples petits kystes dans l'ovaire (qui correspondent à des follicules dont le développement est arrêté) et par l'excès de production d'androgènes par les ovaires, et dans une moindre mesure, à partir des glandes surrénales. Le SOPK est souvent associé à l'hyperinsulinémie, à l'insulinorésistance et au diabète de type 2. Il prédispose également à l'hypertension, à l'hyperlipidémie et aux maladies cardiovasculaires. Les mécanismes précis de ces associations restent inconnus, mais celles-ci joueraient un rôle dans l'étiologie de la maladie macrovasculaire chez la femme.

Caractéristiques cliniques

Typiquement, un SOPK se manifeste par une aménorrhée ou une oligoménorrhée (cycles menstruels de plus de 35 jours ou moins de 10 par an), de l'hirsutisme et de l'acné ; il commence généralement peu après la ménarche. Il est parfois associé à une obésité marquée, mais le poids peut être normal. Une virilisation légère survient dans les cas graves.

Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques du SOPK ont été proposés par plusieurs groupes. Selon les critères de Rotterdam, lorsque l'on a pu exclure d'autres affections, comme une tumeur sécrétrice d'androgènes, un syndrome de Cushing, une hyperplasie congénitale des surrénales, le diagnostic du SOPK peut être posé si deux des trois critères suivants sont présents :

- irrégularité menstruelle (aménorrhée ou oligoménorrhée) en raison d'une diminution ou d'une absence des ovulations ;
- des signes cliniques ou biochimiques d'hyperandrogénie (hirsutisme, acné, calvitie frontale) ;
- ovaires polykystiques (kystes multiples) détectés par échographie.

Examens et diagnostic différentiel

La concentration sérique de testostérone totale peut être normale dans le SOPK et son dosage ne permet pas la détection de l'hyperandrogénie biochimique. C'est parce que la SHBG (qui affecte la concentration de testostérone totale) est diminuée, ce qui laisse une grande proportion de testostérone libre (biodisponible). L'indication biochimique d'hyperandrogénie est l'*augmentation de l'index d'androgène libre* (rapport de la concentration de la testostérone sérique totale sur celle de la SHBG), qui est une mesure de la testostérone biodisponible. Une concentration de testostérone totale de plus de 1,5 à 2 fois la limite supérieure de la normale ou des antécédents de virilisation rapide suggèrent une tumeur ovarienne ou surrénalienne sécrétrice d'androgènes.

- La prolactine sérique est légèrement surélevée dans le SOPK, mais des valeurs de plus de 1,5 à 2 fois la limite supérieure de la

normale suggèrent une maladie hypophysaire ou hypothalamique.

- La 17-hydroxyprogestérone sérique est élevée chez les patientes avec une hyperplasie surrénalienne congénitale non classique.
- L'échographie transvaginale permet une bonne visualisation des ovaires.

Soins

- *Traitement local de l'hirsutisme.* L'excès de poils peut être éliminé par rasage ou épilation à la cire ou masqué par blanchiment.
- *Thérapie systémique de l'hirsutisme*
  - Les estrogènes, par exemple les contraceptifs oraux, suppriment la production ovarienne d'androgènes et réduisent la proportion d'androgènes libres en augmentant le taux de la globuline transporteuse des hormones sexuelles.
  - L'acétate de cyprotérone et le flutamide sont des anti-androgènes. Ce dernier est moins couramment utilisé en raison d'une incidence élevée d'effets secondaires hépatiques.
  - La spironolactone a une activité anti-androgène.
  - Le finastéride, un inhibiteur de la 5α-réductase, bloque la formation de dihydrotestostérone dans la peau.
- *Traitement des troubles menstruels.* Tout en améliorant l'hirsutisme, l'administration cyclique d'estrogène et de progestérone régule le cycle menstruel. La metformine améliore l'hyperinsulinémie, régule le cycle menstruel et aide à la perte de poids.
- *Traitement de la stérilité.* Les patientes atteintes du SOPK qui ont besoin d'une induction de l'ovulation sont traitées par un anti-estrogène, le clomifène.

Axe des glucocorticoïdes

La glande surrénale se compose d'un cortex externe produisant des stéroïdes (cortisol, aldostérone et androgènes) et d'une médullaire interne qui sécrète des catécholamines. La sécrétion d'aldostérone est sous le contrôle du système rénine–angiotensine (voir plus loin). La corticolibérine (CRH) de l'hypothalamus stimule la production d'ACTH par l'hypophyse antérieure, qui induit la production de cortisol par le cortex surrénalien. Le cortisol, par une boucle de rétroaction négative, inhibe la production de CRH/ACTH. La libération de CRH, donc la libération de cortisol, dépend d'un rythme circadien (jour–nuit) et de divers autres facteurs, comme le stress. Pour le diagnostic d'hypoadrénalisme ou du syndrome de Cushing, des dosages du cortisol sérique dans des échantillons prélevés au hasard peuvent donner des résultats trompeurs. Le cortisol exerce de nombreux effets, notamment sur le métabolisme glucidique. Il amplifie le catabolisme des protéines ; il favorise les dépôts de graisse et de glycogène ; il induit la rétention du sodium ainsi que la perte rénale de potassium ; il affaiblit les défenses contre les infections.

Des *corticoïdes synthétiques* sont beaucoup utilisés dans le traitement de diverses affections inflammatoires et comme thérapie de remplacement en cas d'insuffisance surrénalienne. Ils diffèrent par leur structure et leur puissance, et comprennent le cortisol, la prednisolone, la méthylprednisolone et la dexaméthasone. La fludrocortisone, produite par une modification de l'hydrocortisone, exerce une puissante activité minéralocorticoïde et est utilisée pour remplacer l'aldostérone naturelle chez les patients atteints d'insuffisance surrénalienne primaire.

Maladie d'Addison : hypoadrénalisme primaire

C'est une maladie rare dans laquelle l'ensemble du cortex surrénalien est détruit.

Étiologie

Dans plus de 90 % des cas, des autoanticorps spécifiques sont responsables de la destruction du cortex surrénalien, qui est en général associée à d'autres maladies auto-immunes, par exemple une maladie thyroïdienne, une insuffisance ovarienne, l'anémie pernicieuse ou le diabète de type 1. Des causes plus rares sont une tuberculose surrénalienne, une ablation chirurgicale, une hémorragie (en cas de septicémie méningococcique) ou une infiltration maligne. L'hypoadrénalisme primaire doit être différencié d'une insuffisance corticosurrénalienne

secondaire (à une maladie hypophysaire) ou tertiaire (à une maladie hypothalamique) ou de celle qui suit un traitement prolongé aux corticoïdes pour des affections non endocriniennes.

Caractéristiques cliniques

Les premiers symptômes apparaissent de manière insidieuse et non spécifique : léthargie, dépression, anorexie et perte de poids. L'hypotension orthostatique provoquée par la perte de sel et d'eau est un signe précoce. L'hyperpigmentation (muqueuse buccale, sites de pression, plis cutanés et cicatrices récentes) est due à la stimulation des mélanocytes par l'ACTH en excès en cas d'hypoadrénalisme primaire. Du vitiligo et une perte de pilosité chez les femmes peuvent s'expliquer par la perte des androgènes surrénaliens. L'hypoadrénalisme peut aussi se manifester comme une urgence (crise d'Addison) avec des vomissements, des douleurs abdominales, une faiblesse profonde, une hypoglycémie et un choc hypovolémique.

Examens

Les investigations ont trois objectifs : démontrer que la sécrétion de cortisol est anormalement basse, déterminer si le manque de cortisol est indépendant ou dépendant de la sécrétion d'ACTH (hypoadrénalisme primaire, secondaire ou tertiaire) et identifier la cause spécifique de l'insuffisance surrénale.

- Dosages isolés du cortisol – un taux en dessous de 100 nmol/l dans un échantillon prélevé au hasard est hautement suggestif, et s'il dépasse 550 nmol/l, le diagnostic est improbable, mais des valeurs isolées ne sont généralement pas utiles.
- Le test de courte stimulation à l'ACTH (tétracosactide) est l'examen clé du diagnostic et démontre l'incapacité de l'ACTH exogène d'augmenter le cortisol plasmatique (tableau 14.9). Toutefois, il ne distingue pas l'hypoadrénalisme primaire du secondaire.
- Le taux d'ACTH plasmatique – s'il est élevé (> 80 ng/l à 9 heures) avec un cortisol faible ou normal bas, il confirme un hypoadrénalisme primaire. Une diminution de l'ACTH et du cortisol indique un hypoadrénalisme secondaire ou tertiaire.
- Le test de stimulation prolongée à l'ACTH est utilisé pour le diagnostic d'un hypoadrénalisme secondaire ou d'une suppression surrénalienne par les stéroïdes.
- Des anticorps antisurrénales sont détectés dans la plupart des cas d'adrénalite auto-immune.
- D'autres analyses montrent une hyponatrémie et une hyperkaliémie. Une urée élevée et une hypoglycémie sont parfois constatées. Le calcium sérique peut être élevé.
- Des radiographies thoracique et abdominale peuvent mettre en évidence des signes de tuberculose, avec des surrénales calcifiées.

La crise addisonienne est une urgence vitale qui nécessite un traitement immédiat avant que l'on ne connaisse tous les résultats des examens (encadré 14.2) – Urgence. Le traitement devrait commencer sur la base de la suspicion clinique sans même que les résultats des tests de laboratoire ne soient connus.

ENCADRÉ 14.2 – URGENCE

Traitement d'un hypoadrénalisme aigu

Examens

- Prélevez du sang pour dosage de l'ACTH et du cortisol plasmatique avant l'administration d'hydrocortisone
- Hémogramme complet, dosage de l'urée, des électrolytes, de la glycémie, du calcium et hémocultures

Mesure immédiate

- Hydrocortisone 100 mg par voie intraveineuse
- Solution saline à 0,9 %, 1 litre en 30 à 60 minutes
- 50 ml de glucose à 50 % si hypoglycémie
- Recherchez le facteur déclenchant, par exemple infection, gastro-entérite

Mesures ultérieures

- Hydrocortisone 100 mg par voie intramusculaire toutes les 6 heures jusqu'à ce que la pression artérielle soit stabilisée et l'arrêt des vomissements
- Perfusion intraveineuse d'une solution saline à 0,9 %, 2 à 4 l en 12 à 24 heures; à suivre par la PVJ ou la PVC
- Attendez-vous à une récupération avec normalisation de la pression artérielle, de la glycémie et du sodium sérique dans les 12 à 24 heures
- Lorsque l'état est stable, passez à un traitement oral d'entretien et à vie

Tableau 14.9. Tests de stimulation par le tétracosactide

Test court
1. Prenez du sang pour le dosage du cortisol plasmatique
2. Injectez le tétracosactide 250 µg par voie IM ou IV
3. Prenez du sang pour le dosage du cortisol après 30 minutes
4. Interprétation : l'insuffisance surrénalienne est exclue si le cortisol plasmatique basal dépasse 170 nmol/l et dépasse 600 nmol/l après 30 minutes. D'autres tests (ACTH plasmatique et test long au synacthène) sont nécessaires pour établir la cause de l'insuffisance surrénalienne
Essai long
1. Prenez du sang pour le dosage du cortisol plasmatique
2. Administrez 1 mg de tétracosactide par voie IM
3. Prenez du sang toutes les heures pour le dosage du cortisol durant 5 heures, puis à 8 et 24 heures
4. Interprétation : les patients avec des glandes surrénales normales atteignent une concentration de cortisol plasmatique de plus de 1000 nmol/l en 4 heures avec une hausse de > 550 nmol/l par rapport à la ligne de base. Chez les patients atteints de maladie d'Addison, la réponse du cortisol est altérée tout au long du test, et dans une insuffisance surrénale secondaire, on observe une réponse retardée mais normale.

Soins

Le traitement est la prise à vie de comprimés de stéroïdes.

- *Hydrocortisone*. La dose habituelle est de 20 mg au réveil et de 10 mg le soir, ce qui imite le rythme diurne normal. Pour ajuster au mieux la posologie, il est utile d'effectuer plusieurs dosages du cortisol au cours d'une journée.
- *Fludrocortisone*, un minéralocorticoïde de synthèse, 50 à 300 µg par jour. La dose est adéquate lorsque les électrolytes sériques sont redevenus normaux, l'hypotension orthostatique a disparu et les taux plasmatiques de rénine ont été ramenés à la normale.

Les patients devraient porter un bracelet ou un collier d'alerte avec la fiche d'informations médicales, les deux indiquant le diagnostic, les médicaments et les doses quotidiennes. Ils doivent également garder chez eux une ampoule d'hydrocortisone (à renouveler après péremption) dans l'éventualité d'une maladie grave ou d'une incapacité de prise orale du médicament en raison de vomissements. Normalement, un stress quelconque, par exemple une infection, un traumatisme ou une intervention chirurgicale, provoque une augmentation immédiate et marquée de l'ACTH et donc de cortisol. Cette réaction est essentielle. Aussi, lorsque les patients sous stéroïdes de substitution sont confrontés à l'une de ces situations, la dose doit être augmentée. Pour une intervention mineure, la dose habituelle est de 100 mg d'hydrocortisone par voie intramusculaire et, pour une opération lourde, elle est de 100 mg toutes les 6 heures jusqu'à ce que la médication orale puisse être reprise. La dose est doublée en cas de maladie mineure.

Conséquences d'une corticothérapie

En plus de leur utilisation comme médicaments de remplacement en cas de déficits, les corticoïdes sont largement utilisés pour diverses affections non endocriniennes, comme l'asthme et les maladies rhumatismales ou inflammatoires de l'intestin. L'utilisation prolongée de corticoïdes entraîne des effets secondaires (tableau 14.9), notamment la suppression de l'axe surrénalien lorsqu'ils sont pris durant plus de 3 à 4 semaines. Tous les patients recevant des corticoïdes devraient être porteurs d'une fiche signalant qu'ils sont traités par des corticoïdes et devraient être mis au courant des points suivants.

- Une corticothérapie ne doit jamais être interrompue brutalement, sauf si le traitement a duré moins de 2 à 3 semaines. Après 3 semaines, les doses doivent être réduites très progressivement.
- Les doses doivent être doublées en cas de maladie intercurrente grave.
- Les autres médecins, anesthésistes et chirurgiens-dentistes doivent être informés de la corticothérapie.

Les patients doivent également être informés des effets secondaires potentiels, et cette information doit être reprise dans leurs dossiers. Le besoin clinique de fortes doses de corticoïdes devrait être continuellement réévalué de manière critique. Il faut toujours envisager la possibilité de recourir à un agent d'épargne des corticoïdes (par exemple l'azathioprine). De plus, il est nécessaire de veiller au dépistage de l'ostéoporose et à sa prophylaxie.

Hypoadrénalisme secondaire

L'hypoadrénalisme secondaire peut résulter d'une maladie hypothalamo-hypophysaire ou d'un traitement prolongé par un corticoïde qui réprime l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Les caractéristiques cliniques sont les mêmes que celles de la maladie d'Addison, mais sans pigmentation, car le taux d'ACTH est bas. En cas de maladie hypophysaire, on trouve généralement des signes de déficit d'autres hormones pituitaires. Un test long à l'ACTH (tableau 14.10) permet la distinction entre insuffisance surrénalienne primaire et secondaire. Le traitement est l'hydrocortisone ; la fludrocortisone n'est pas nécessaire. Si l'insuffisance surrénale est secondaire à une corticothérapie prolongée, les glandes surrénales pourront récupérer si la dose de corticoïdes est diminuée très lentement.

Syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing est causé par des taux de glucocorticoïdes circulants anormalement

Tableau 14.10. Effets indésirables des corticoïdes

Physiologiques	
Suppression surrénalienne et/ou pituitaire	
Pathologiques	
Cardiovasculaires	*Endocriniens*
Pression artérielle accrue	Gain pondéral
	Glycosurie, hyperglycémie (diabète)
Gastro-intestinaux	Croissance ralentie chez les enfants
Exacerbation des ulcères gastroduodénaux (éventuellement)	
Pancréatite aiguë	*Osseux et musculaires*
	Ostéoporose
Rénaux	Myopathie et atrophie proximales
Polyurie	Nécrose aseptique de la hanche
Nycturie	Fractures pathologiques
Nerveux centraux	*Cutanés*
Dépression	Amincissement de la peau
Euphorie	Ecchymoses fréquentes
Psychose	
Insomnie	*Oculaires*
	Cataracte
Susceptibilité accrue aux infections	
(Signes et fièvre sont souvent masqués)	
Septicémie	
Réactivation de la tuberculose	
Peau (par exemple mycoses)	
Candidose buccale (notamment avec des médicaments inhalés)	

élevés et persistants. La plupart des cas sont dus à l'administration de corticoïdes synthétiques ou d'ACTH dans le traitement de diverses affections, par exemple l'asthme. Le syndrome de Cushing spontané est rare et les deux tiers des cas résultent d'excès de sécrétion d'ACTH par l'hypophyse (tableau 14.11). La maladie de Cushing doit être distinguée du syndrome de Cushing. Ce dernier est un terme général qui renvoie à des anomalies résultant d'un excès chronique de glucocorticoïdes quelle que soit la cause, alors que la maladie de Cushing se réfère spécifiquement aux glucocorticoïdes excédentaires résultant de la sécrétion inappropriée d'ACTH par l'hypophyse (généralement un microadénome, moins souvent une hyperplasie productrice de corticotrophine). L'excès d'alcool imite le syndrome de Cushing clinique et biochimique (syndrome pseudo-Cushing). La pathogénie est mal comprise, mais les signes disparaissent lorsque l'alcool est arrêté.

Caractéristiques cliniques

Les patients sont obèses, la graisse étant distribuée généralement sur le tronc, l'abdomen et la base du cou (bosse de bison). Ils ont un faciès pléthorique et lunaire. De nombreuses manifestations sont la conséquence des effets du cortisol sur le catabolisme des protéines : la peau est fine et des ecchymoses se forment facilement; on observe des stries pourpres sur l'abdomen, les seins et les cuisses (fig. 14.9), ainsi qu'une pigmentation dans les cas dépendant de l'ACTH.

Tableau 14.11. Causes du syndrome de Cushing

Causes dépendant de l'ACTH
Dépendant de l'hypophyse (maladie de Cushing)
Tumeurs ectopiques productrices d'ACTH (cancer pulmonaire à petites cellules, tumeurs carcinoïdes)
Administration d'ACTH
Causes ne dépendant pas de l'ACTH
Adénomes surrénaliens
Carcinomes surrénaliens
Administration de glucocorticoïdes
Autres
Syndrome pseudo-Cushing induit par l'alcool

Chez les patients avec une production ectopique d'ACTH, les manifestations cliniques tendent à évoluer rapidement, et des signes sont liés à la tumeur primaire.

Examens

Chez un patient suspecté d'un syndrome de Cushing spontané, le but des investigations est d'abord la confirmation d'un excès de cortisol, et par ailleurs l'identification de la cause.

Confirmer le cortisol élevé

- Le *test de suppression à la dexaméthasone à faible dose et en 48 heures* est le procédé de dépistage le plus fiable. La dexaméthasone, 0,5 mg toutes les 6 heures, est prise par voie orale pendant 48 heures. Chez les individus normaux, le cortisol plasmatique chute à < 50 nmol/l 2 heures après la dernière dose de dexaméthasone.
- Le *cortisol libre dans l'urine de 24 heures* est élevé (norme < 700 nmol/24 heures) dans la plupart des cas.
- Des *études du rythme circadien* montrent la disparition de la chute normale du cortisol plasmatique vers minuit chez les patients atteints du syndrome de Cushing.

Établir la cause du syndrome de Cushing

- La TDM ou l'IRM des surrénales permet la détection des adénomes et des carcinomes, car ceux qui produisent le syndrome de Cushing sont généralement de grande taille.
- La TDM ou l'IRM de l'hypophyse permet la détection de certains adénomes, mais pas de tous.
- Dans la maladie des surrénales (non dépendante de l'ACTH), les taux plasmatiques d'ACTH sont faibles ou indétectables, ce qui doit conduire à l'imagerie des surrénales. Des valeurs élevées ou normales à des moments inappropriés suggèrent une maladie de l'hypophyse ou une production ectopique d'ACTH.
- *Test de suppression à la dexaméthasoneà haute dose*. La dexaméthasone, 2 mg par voie orale, est prise toutes les 6 heures pendant 48 heures. Chez la plupart des patients atteints de la maladie de Cushing d'origine pituitaire, le cortisol plasmatique chute à 48 heures. Le défaut de

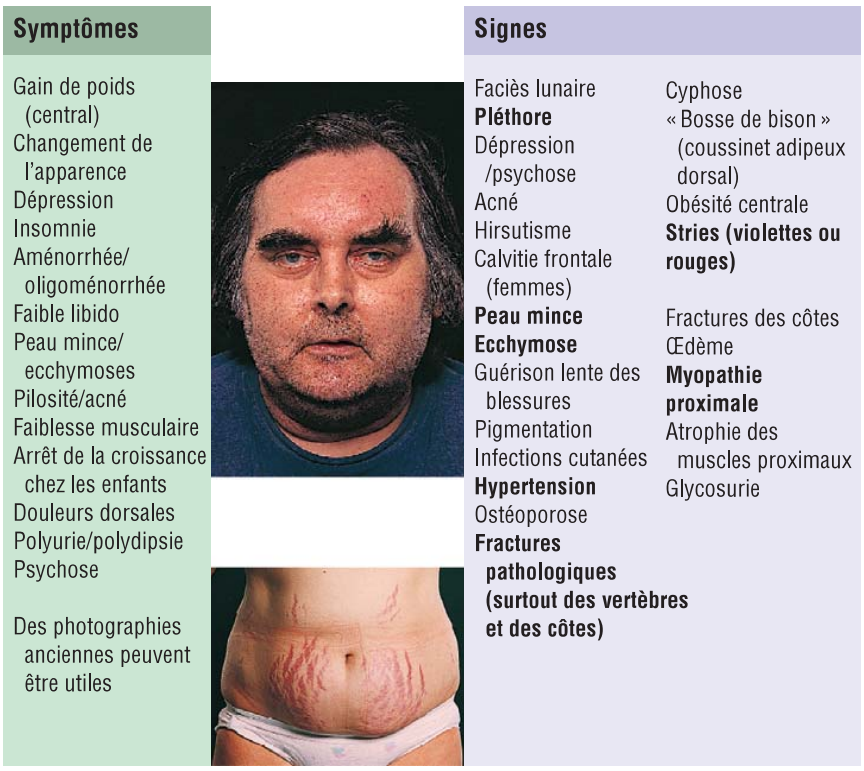


Figure 14.9. Symptômes et manifestations du syndrome de Cushing.
Les caractères gras indiquent les signes qui ont le plus de valeur discriminante dans la distinction entre un syndrome de Cushing, l'obésité simple et l'hirsutisme.

suppression suggère une source ectopique d'ACTH ou une tumeur surrénalienne.

- *Test à la corticolibérine*. Une réponse exagérée de l'ACTH plasmatique au CRH exogène (une dose administrée par voie intraveineuse) suggère que la maladie de Cushing est d'origine pituitaire.
- D'autres examens dépendront de la cause probable, établie à partir des résultats des tests précédents. La radiographie thoracique, une bronchoscopie et une TDM du corps peuvent localiser la tumeur ectopique productrice de l'ACTH. Les dosages d'ACTH dans des échantillons veineux prélevés de manière sélective permettent la distinction entre une tumeur hypophysaire et une tumeur ectopique occulte.
- L'*octréotide radiomarqué* (octréotide marqué à l'^{111}In) est parfois utile pour la localisation d'un site ectopique producteur d'ACTH.

Soins

L'ablation chirurgicale est indiquée pour la plupart des tumeurs pituitaires (habituellement par une approche transsphénoïdale) et surrénaliennes ; elle peut convenir également pour de nombreux cas de tumeurs ectopiques productrices d'ACTH.

Les médicaments qui inhibent la synthèse du cortisol (métyrapone, kétoconazole ou aminoglutéthimide) peuvent être utiles dans les cas qui ne se prêtent pas à la chirurgie.

Une irradiation externe de l'hypophyse a un effet très lent ; elle est limitée aux cas où la chirurgie a échoué, est contre-indiquée ou refusée par le patient.

Le syndrome de Cushing iatrogène répond à une réduction, quand c'est possible, du dosage des corticoïdes. Des immunosuppresseurs, comme l'azathioprine, sont utilisés avec des corticoïdes afin que de plus faibles doses de ceux-ci puissent être utilisées pour contrôler la maladie sous-jacente.

Tumeurs surrénaliennes accessoires

Avec le progrès de l'imagerie abdominale, des masses surrénaliennes ont été découvertes fortuitement sur environ 4 % des clichés. La plupart sont de petits adénomes non sécrétants. D'autres sont des adénomes sécrétants, des carcinomes ou

des métastases. Les métastases sont généralement suggérées par les antécédents ou le phénotype particulier révélé par l'imagerie médicale. Si l'imagerie suggère un adénome, des tests fonctionnels pour la recherche d'une activité sécrétrice éventuelle sont indiqués : test de suppression à la dexaméthasone pour le syndrome de Cushing subclinique ; urines de 24 heures pour le dosage des catécholamines à la recherche d'un éventuel phéochromocytome et, en cas d'hypertension, dosage de la rénine plasmatique et de l'aldostérone. La plupart des autorités recommandent l'ablation chirurgicale des tumeurs de plus de 4 à 5 cm et qui sont fonctionnelles, alors que les plus petites non productrices d'hormone doivent simplement être surveillées.

Axe de la soif

L'hormone antidiurétique (ADH, appelée aussi vasopressine) est synthétisée dans l'hypothalamus, puis gagne l'hypophyse postérieure le long des voies axonales et sous forme de granules neurosécrétoires. La sécrétion d'ADH est déterminée principalement par l'osmolalité plasmatique. La principale action hormonale de l'ADH s'exerce sur le tubule collecteur du rein où elle provoque la réabsorption de l'eau. A des concentrations élevées, elle induit également une vasoconstriction. La sécrétion d'ADH est supprimée si l'osmolalité plasmatique tombe sous 280 mOsm/kg, permettant ainsi une diurèse aqueuse maximale. La sécrétion augmente jusqu'à une osmolalité plasmatique maximale de 295 mOsm/kg. Une forte chute de pression artérielle ou du volume stimule également la sécrétion de vasopressine.

Diabète insipide (DI)

Une sécrétion de vasopressine perturbée (diabète insipide central [DIC]) ou une résistance rénale à son action (diabète insipide néphrogénique [DIN]) entraîne une polyurie (urines diluées au-delà de 3 l/24 heures), de la nycturie et une polydipsie compensatoire. Celle-ci doit être distinguée d'une polydipsie primaire, qui est un trouble psychiatrique caractérisé par une consommation excessive d'eau, et d'autres causes de polyurie et de polydipsie, par exemple une hyperglycémie.

Étiologie

Un DIC est causé par une atteinte hypothalamique : neurochirurgie, traumatisme, tumeurs primaires ou secondaires, maladie infiltrante (sarcoïdose, histiocytose) ou idiopathique. Une lésion du tractus hypothalamo-neurohypophysaire ou du lobe postérieur avec un hypothalamus intact ne conduit pas à un déficit en ADH car l'hormone peut encore s'échapper de l'extrémité endommagée du neurone, qui lui est resté intact. Le tableau 14.12 énumère les causes de DIN.

Caractéristiques cliniques

La polyurie peut atteindre 15 l en 24 heures et suscite, évidemment, de la polydipsie. Pour maintenir une natrémie normale, les patients dépendent d'un mécanisme de la soif normal et de l'accès à l'eau.

Examens

- Le volume d'urine doit être mesuré afin de confirmer la polyurie.
- La biochimie plasmatique montre une concentration de sodium et une osmolalité élevée ou normale haute. La glycémie, la kaliémie et la calcémie doivent être mesurées afin d'exclure des causes fréquentes de polyurie.
- L'osmolalité urinaire est anormalement basse pour une forte osmolalité plasmatique.
- Un test de privation d'eau est indiqué pour les patients polyuriques dont la glycémie et les électrolytes sériques sont normaux et pour déterminer s'ils ont un DI. L'osmolalité sérique et urinaire, le volume d'urine et le poids corporel sont mesurés chaque heure durant 8 heures sans nourriture ni

Tableau 14.12. Causes de diabète insipide néphrogénique

Hypokaliémie
Hypercalcémie
Médicaments : chlorure de lithium, dimeclocycline, glibenclamide
Acidose tubulaire rénale
Drépanocytose
Polyurie prolongée de toute origine
Familiale (mutation du récepteur de l'ADH)

boisson. Le test est arrêté si le poids diminue de > 3 %, car cela indique une déshydratation importante. Une osmolalité du sérum restant dans la fourchette normale (de 275 à 295 mOsm/kg) et une urine concentrée (> 600 mosmol/kg) constituent une réaction normale. Une osmolalité sérique > 300 mOsm/kg, sans concentration adéquate de l'urine (< 600 mOsm/kg), est signe de DI. À ce point, on administre de la desmopressine et l'on mesure l'osmolalité urinaire durant 2 à 4 heures supplémentaires tout en laissant le patient boire à volonté. Le diagnostic sera celui d'un DIN si l'osmolalité urinaire reste la même, et celui d'un DIC si l'osmolalité urinaire augmente de > 50 %.

- En cas de DIC, une IRM de l'hypothalamus s'impose.

Soins

Le traitement de la maladie sous-jacente améliore rarement un DIC établi. La desmopressine, administrée par voie orale, nasale ou intramusculaire, est le traitement de choix. Dans les cas bénins (3 à 4 l d'urine par jour), des diurétiques thiazidiques, la carbamazépine et le chlorpropramide sont utilisés pour sensibiliser les tubules rénaux à la vasopressine endogène. Le traitement de la cause améliorera généralement le DIN.

Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH)

L'ADH est sécrétée en permanence en dépit de l'hypotonicité plasmatique et d'un volume plasmatique normal ou excessif.

Étiologie

Le SIADH est causé par un trouble de la sécrétion hypothalamo-hypophysaire ou par une production ectopique d'ADH, par exemple un cancer du poumon à petites cellules (tableau 14.13).

Caractéristiques cliniques

Lorsque l'hyponatrémie par dilution est modérée (sodium sérique 115 à 125 mmol/l), elle s'accompagne de nausées, d'irritabilité et de maux de tête, mais des convulsions et un coma peuvent survenir lorsque l'hyponatrémie est < 115 mmol/l).

Tableau 14.13. Causes du syndrome de sécrétion inappropriée de l'ADH

Cancer	Nombreuses ; la plus fréquente est le cancer du poumon à petites cellules
Cerveau	Méningite, abcès cérébral, traumatisme crânien, tumeur
Poumon	Pneumonie, tuberculose, abcès pulmonaire
Métabolique	Porphyrie, sevrage alcoolique
Médicaments	Opiacés, chlorpropamide, carbamazépine, vincristine

Examens

Le SIADH doit être différencié des autres causes d'hyponatrémie de dilution (voir chap. 8). Les critères diagnostiques sont les suivants :

- faible taux de sodium sérique ;
- une osmolalité plasmatique basse avec une osmolalité urinaire « inappropriée » > 100 mOsmol/kg (et généralement plus élevée que l'osmolalité plasmatique) ;
- excrétion urinaire continue du sodium (> 30 mmol/l) ;
- absence d'hypokaliémie, d'hypotension et d'hypovolémie ;
- fonction thyroïdienne, surrénalienne et rénale normale.

L'hyponatrémie est fréquente durant une maladie chez un patient âgé et fragile et la distinguer d'un SIADH peut s'avérer difficile. Dans ce cas, l'administration de 1 à 2 l de solution saline à 0,9 % corrigera une déplétion sodique, mais pas un SIADH.

Soins

Les cas asymptomatiques bénins ne nécessitent aucun traitement autre que celui de la cause sous-jacente. Pour les cas symptomatiques, les options sont les suivantes :

- restriction aqueuse : 500 à 1 000 ml par 24 heures ;
- la déméclocycline, 600 à 1 200 mg par jour, inhibe l'action de la vasopressine sur le rein (elle cause un DI néphrogénique) et peut être utile si la restriction aqueuse est mal tolérée ou inefficace ;

- l'antagoniste spécifique de la vasopressine, le tolvaptan, est utilisé pour le traitement de l'hyponatrémie secondaire à un SIADH. Il est coûteux et n'est pas encore largement utilisé ;
- dans les cas graves, une solution saline hypertonique, avec du furosémide pour éviter une surcharge circulatoire, peut être nécessaire (voir encadré 8.1 – Urgence).

Troubles du métabolisme du calcium

La concentration de calcium dans le sérum est régulée par l'action de l'hormone parathyroïdienne (parathormone [PTH]) et de la vitamine D sur les reins, les os et le tractus gastro-intestinal. La PTH augmente la calcémie par la stimulation de la réabsorption du calcium et l'activation de la vitamine D dans les reins ainsi que par l'augmentation de la libération du calcium à partir des os. La forme la plus active de la vitamine D (1,25-dihydroxyvitamine D) augmente l'absorption intestinale du calcium. La calcémie totale est normalement de 2,2 à 2,6 mmol/l. Habituellement, seulement 40 % du calcium plasmatique total est sous forme libre et impliqué physiologiquement, le reste étant lié à l'albumine et donc indisponible pour les tissus. Les méthodes analytiques de routine dosent le calcium plasmatique total ; le résultat doit être corrigé pour la concentration d'albumine sérique : ajouter ou soustraire 0,02 mmol/l pour chaque g/l d'albumine au-dessous ou au-dessus à 40 g/l. Pour des mesures précises, les échantillons doivent être prélevés à jeun sans garrot, car celui-ci peut augmenter la concentration locale des protéines plasmatiques.

Hypercalcémie

Une hypercalcémie asymptomatique bénigne survient dans environ 1 cas sur 1 000 de la population, surtout chez les femmes âgées ; elle est généralement la conséquence d'une hyperparathyroïdie primaire.

Étiologie

L'hyperparathyroïdie primaire et les cancers représentent >90 % des cas (tableau 14.14). Une hypercalcémie liée à une tumeur est provoquée par la sécrétion d'un peptide exerçant une activité de type PTH, ou par une invasion directe de l'os avec production locale de facteurs qui mobilisent le calcium. Une sécrétion ectopique de PTH par une tumeur est très rare. Une hypercalcémie importante (> 3,5 mmol/l) est habituellement causée par une tumeur maligne.

Tableau 14.14. Causes d'hypercalcémie

Excès de PTH
Hyperparathyroïdie primitive (cause la plus fréquente)
Hyperparathyroïdie tertiaire
Origine ectopique de PTH de (très rare)
Maladie maligne
Myélome multiple
Métastases osseuses
Production de facteurs ostéoclastiques par les tumeurs
Sécrétion de la protéine apparentée à la PTH
Excès d'activité de la vitamine D
Vitamine D autoadministrée
Maladie granulomateuse, par exemple sarcoïdose, tuberculose
Lymphome
Autres maladies endocriniennes (hypercalcémie légère uniquement)
Thyrotoxicose
Maladie d'Addison
Médicaments
Diurétiques thiazidiques – excrétion tubulaire rénale de Ca^{2+} réduite
Analogues de la vitamine D
Lithium – sécrétion de PTH accrue
Vitamine A
Divers
Immobilité prolongée
Hypercalcémie hypocalciurique familiale (rare)

Une hyperparathyroïdie peut être primaire, secondaire ou tertiaire.

- L'*hyperparathyroïdie primaire* affecte environ 0,1 % de la population ; elle est généralement causée par un seul adénome parathyroïde, parfois par une hyperplasie et rarement par un carcinome. Elle peut être associée à un syndrome héréditaire, par exemple un syndrome faisant

partie des néoplasies endocriniennes multiples (NEM ; voir plus loin).

- L'*hyperparathyroïdie secondaire* est une hypertrophie compensatoire physiologique de toutes les glandes, en réponse à une hypocalcémie prolongée (par exemple en cas de maladie rénale chronique ou de carence en vitamine D). La calcémie est faible ou normale basse.
- L'*hyperparathyroïdie tertiaire* est le développement d'une hyperplasie parathyroïdienne apparemment autonome après une hyperparathyroïdie secondaire de longue durée, le plus souvent au cours d'une maladie rénale. Le calcium et la PTH plasmatiques sont élevés. Le traitement est la parathyroïdectomie.

Caractéristiques cliniques

Une hypercalcémie légère (calcémie corrigée <3 mmol/l) est souvent asymptomatique et découverte lors d'un dépistage biochimique. Une hypercalcémie plus grave produit les symptômes suivants : malaise général et dépression, douleurs osseuses et abdominales, nausées et constipation. Le dépôt de calcium dans les tubules rénaux entraîne de la polyurie et de la nycturie. Des calculs rénaux et une maladie rénale chronique peuvent se développer. Des taux très élevés (> 3,8 mmol/l) entraînent une déshydratation, de la confusion, une obnubilation de la conscience et un risque d'arrêt cardiaque. L'hypercalcémie est rarement le premier signe d'une tumeur maligne, qui habituellement se manifeste cliniquement avant que l'hypercalcémie ne soit détectée. Aussi, une hypercalcémie chez un patient par ailleurs en bonne santé est très probablement due à une hyperparathyroïdie primaire.

Examens

- Pour confirmer une hypercalcémie légère, il faut doser le calcium et le phosphate dans plusieurs échantillons de sérum prélevés à jeun. Le phosphate sérique est faible dans l'hyperparathyroïdie primaire et dans certains cas de tumeur maligne. Il est normal ou élevé dans d'autres causes d'hypercalcémie.
- PTH sérique. Un taux normal ou élevé en cas d'hypercalcémie implique une hyperparathyroïdie. Lorsque cette combinaison est présente chez un patient asymptomatique, des investigations plus poussées sont généralement inutiles.
- Un dosage du calcium dans les urines de 24 heures est indiqué chez les patients jeunes et ceux ayant des antécédents familiaux d'hypercalcémie afin d'exclure une hypercalcémie hypocalciurique familiale dans laquelle le taux de PTH est également élevé. L'excrétion urinaire de calcium est nettement faible, alors qu'elle est normale ou élevée dans l'hyperparathyroïdie primaire.
- Une faible concentration de PTH exclut l'hyperparathyroïdie primaire et d'autres causes doivent être recherchées. Les tests suivants peuvent contribuer au diagnostic :
  - électrophorèse des protéines pour la recherche d'un myélome ;
  - dosage de la TSH pour exclure une hyperthyroïdie ;
  - test au tétracosactide pour exclure la maladie d'Addison ;
  - test de suppression à l'hydrocortisone : la prise orale de 40 mg d'hydrocortisone trois fois par jour pendant 10 jours fait chuter la calcémie due à la sarcoïdose, à une hypercalcémie dépendant de la vitamine D ou à certaines tumeurs malignes.

Soins

Le traitement doit ramener la calcémie à une valeur proche de la normale et corriger la cause sous-jacente. Une hypercalcémie sévère (> 3,5 mmol/l) est une urgence médicale qui doit être traitée agressivement quelle que soit la cause sous-jacente (encadré 14.3) – Urgence.

Traitement de l'hyperparathyroïdie primaire

Le traitement d'un adénome parathyroïdien symptomatique est l'exérèse chirurgicale. Un traitement conservateur peut être indiqué chez les patients de plus de 50 ans et asymptomatiques et dont la calcémie n'est que légèrement augmentée (2,65 à 3 mmol/l). En cas d'hyperplasie parathyroïdienne, les quatre glandes sont réséquées.

ENCADRÉ 14.3 – URGENCE

Traitement d'une hypercalcémie grave et aiguë

- Réhydrater par une perfusion intraveineuse (solution saline à 0,9 %)
  4 à 6 l de solution saline par voie intraveineuse pendant 24 heures, puis
  3 à 4 l durant plusieurs jours
  La quantité et le débit dépendent de l'évaluation clinique et des dosages sériques de l'urée et des électrolytes
- Bisphosphonate – seulement après réhydratation, habituellement un minimum de 2 l
  Pamidronate disodique 60 à 90 mg en perfusion intraveineuse dans 0,5 l de solution saline 0,9 % en 2 à 8 heures
- Dosages
  L'urée et les électrolytes sériques au moins quotidiennement
  La calcémie au moins 48 heures après le début du traitement, la normalisation peut prendre 3 à 5 jours, la durée moyenne de l'action est de 28 jours
- Prednisolone (30 à 60 mg par jour)
  Peut être utile dans certains cas (myélome, sarcoïdose et excès de vitamine D), mais inefficace dans la plupart des cas
- Prévenir les récidives
  Traiter la cause sous-jacente, si possible
  En cas de cancer incurable, envisager un traitement d'entretien avec les bisphosphonates

Tableau 14.15. Causes d'hypocalcémie

Augmentation du taux de phosphate sérique
Maladie rénale chronique*
Prise thérapeutique de phosphate
Réduction de la fonction de la PTH
Post-thyroïdectomie et parathyroïdectomie (habituellement transitoire)*
Déficience congénitale (syndrome de DiGeorge)
Hypoparathyroïdie idiopathique (auto-immune)
Hypomagnésémie profonde (inhibe la libération de PTH)
Pseudohypoparathyroïdie (résistance de l'organe cible à la PTH)
Carence en vitamine D
Réduction de l'exposition aux rayons ultraviolets
Malabsorption
Médicaments antiépileptiques (induction des enzymes qui augmentent le métabolisme de la vitamine D)
Résistance à la vitamine D (rare)
Médicaments
Calcitonine
Bisphosphonates
Divers
Pancréatite aiguë*
Sang citraté en cas de transfusion massive

* Indique une cause fréquente d'hypocalcémie.

Hypocalcémie et hypoparathyroïdie

Étiologie

Le tableau 14.15 énumère les causes d'hypocalcémie. Une néphropathie chronique est la cause la plus commune, le mécanisme étant une production insuffisante de vitamine D active et la rétention rénale du phosphate, aboutissant à une microprécipitation de phosphate de calcium dans les tissus. Une hypocalcémie transitoire bénigne survient souvent après une parathyroïdectomie, et quelques patients développent une hypoparathyroïdie persistante.

Caractéristiques cliniques

L'hypocalcémie provoque une augmentation de l'excitabilité musculaire et nerveuse. Le patient se plaint d'abord d'engourdissement des extrémités et du pourtour de la bouche, puis de crampes; peuvent alors survenir des signes de tétanie, comme le spasme carpopédal (opposition du pouce, extension des articulations interphalangiennes et flexion des métacarpophalangiennes), suivis, en l'absence de traitement, de convulsions et de mort. L'excitabilité neuromusculaire peut se manifester par les signes de Chvostek et de Trousseau. Dans le premier, un tapotement du nerf facial dans la région de la glande parotide cause une brève contraction des muscles faciaux homolatéraux. Dans le second, le gonflement du brassard d'un tensiomètre au-dessus de la pression artérielle systolique provoque un spasme carpopédal. Une hypocalcémie sévère peut causer un œdème papillaire et un intervalle QT prolongé à l'ECG.

Les autres causes de tétanie sont une alcalose, un déficit en potassium et en magnésium et l'hyperventilation, qui diminue la fraction ionisée du calcium (le calcium plasmatique total est normal)

en modifiant la protéine de liaison du calcium, ce qui diminue la fraction ionisée.

Examens

Les antécédents et l'examen physique suffisent souvent à l'identification de la cause de l'hypocalcémie. Le dosage sérique de la créatinine et du magnésium et l'estimation du débit glomérulaire sont utiles à la recherche d'une maladie rénale chronique. L'algorithme de la figure 14.10 décrit la démarche diagnostique en cas d'hypocalcémie.

Soins

- *Aiguë* (par exemple avec tétanie) : administration intraveineuse de 10 ml de gluconate de calcium à 10 % (2,25 mmol) dilués dans 50 à 100 ml de glucose à 5 %, en 10 minutes avec une surveillance ECG. Le traitement peut être répété jusqu'à disparition des symptômes et poursuivi sous forme de perfusion durant 4 heures.
- *Hypocalcémie persistante.* En cas de carence en vitamine D, le traitement consiste en ergocalciférol (vitamine D_2) ou en cholécalciférol (vitamine D_3), 50 000 UI par voie orale une fois par semaine pendant 8 semaines. Ce traitement est inefficace chez les patients avec hypoparathyroïdie, car la PTH est nécessaire pour la conversion en 1,25-dihydroxyvitamine D. Dans ce cas, on recourt à l'alfacalcidol (1α-hydroxycholécalciférol), 0,25 à 2 µg par jour pour maintenir le calcium sérique dans la partie inférieure de la norme. La calcémie doit être vérifiée d'abord chaque semaine, puis tous les 3 à 6 mois après qu'une dose stable a été atteinte.

Troubles de la concentration de phosphate

Le phosphate est essentiel pour la plupart des processus biochimiques. La majorité du phosphate est contenue dans l'os, et la régulation de la concentration plasmatique est étroitement liée à celle du calcium. La concentration plasmatique de phosphate est contrôlée en partie par l'hormone parathyroïdienne (PTH) et la 1,25-dihydroxyvitamine D_3, qui modifient la réabsorption du phosphate dans le tubule rénal proximal. L'hyperphosphatémie survient le plus souvent en cas de maladie rénale chronique et le traitement repose sur la chélation du phosphate intestinal et la dialyse.

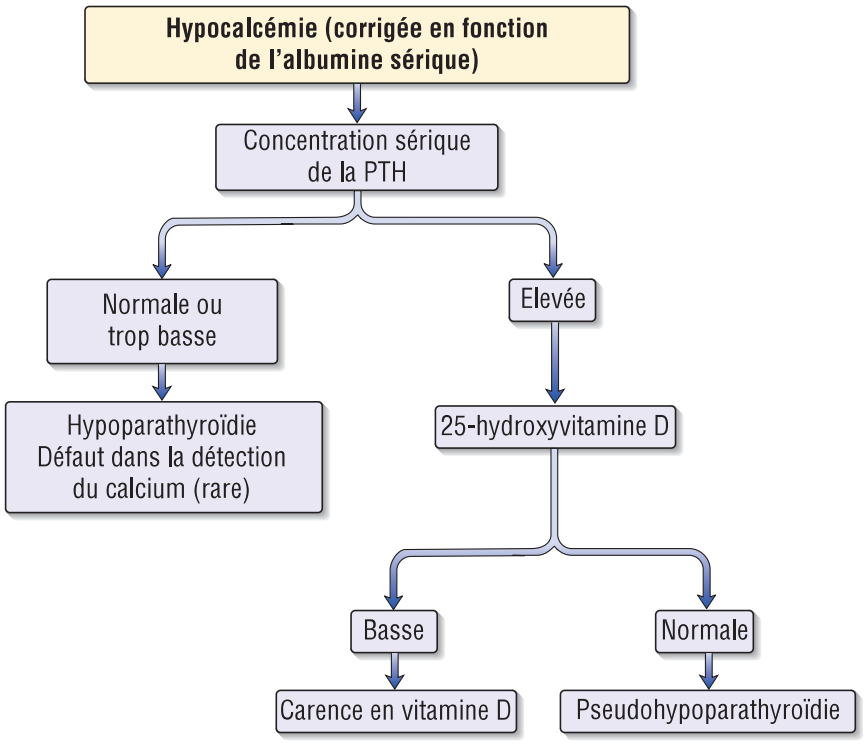


Figure 14.10. Algorithme diagnostique en cas d'hypocalcémie.

Hypophosphatémie

L'hypophosphatémie est fréquente et souvent méconnue.

Étiologie

L'hypophosphatémie est due à trois mécanismes principaux : la redistribution dans les cellules, une augmentation de l'excrétion rénale, une diminution de l'apport ou de l'absorption intestinale de phosphate (tableau 14.16). Les causes les plus fréquentes sont le traitement des patients atteints d'une acidocétose diabétique, la réalimentation en glucides de patients alcooliques ou ayant récemment perdu du poids et l'hyperparathyroïdie.

Caractéristiques cliniques

Le manque de phosphate intracellulaire a un impact sur tous les systèmes d'organes et se manifeste par des troubles musculaires, une encéphalopathie (confusion, hallucinations et convulsions) et, plus rarement, une hémolyse. L'atteinte musculaire se traduit par une faiblesse des muscles squelettiques et une rhabdomyolyse, mais aussi par une insuffisance respiratoire due à la faiblesse diaphragmatique ainsi que par une décompensation cardiaque par diminution de la contractilité myocardique. Une hypophosphatémie prolongée conduit à une ostéomalacie.

Tableau 14.16. Causes d'hypophosphatémie

Redistribution du phosphate extracellulaire dans la cellule
Traitement de l'acidocétose diabétique
Syndrome de réalimentation
Alcalose respiratoire aiguë
Syndrome des os affamés après parathyroïdectomie
Diminution de l'absorption intestinale
Prise orale insuffisante (rare)
Certains antiacides
Diarrhée
Augmentation de l'excrétion urinaire
Hyperparathyroïdie
Carence en vitamine D
Anomalie rénale primaire

Traitement

Des *suppléments oraux de phosphate* associés au traitement de la cause sous-jacente sont généralement suffisants. La posologie sera de 4 à 6 comprimés effervescents par jour, chaque comprimé contenant 16,1 mmol de phosphate. Les comprimés contiennent également du sodium et du potassium et ce supplément doit être pris en compte dans l'évaluation de l'apport quotidien en ces ions. La vitamine D devra être prescrite aux patients carencés.

Le *phosphate par voie intraveineuse* est potentiellement dangereux et peut précipiter avec le calcium et causer ainsi une hypocalcémie ainsi que des calcifications ectopiques dans les reins et le cœur. Il est indiqué en cas d'hypophosphatémie profonde symptomatique (sérum de phosphate < 0,4 mmol/l). On le perfuse alors, par une ligne périphérique, en 6 à 12 heures, sous forme d'une solution 9 à 18 mmol diluée dans 250 à 500 ml de glucose à 5 %. Les concentrations plasmatiques de calcium, de phosphate de magnésium et de potassium doivent être surveillées pendant le traitement.

Endocrinologie du contrôle de la pression artérielle

La pression artérielle est déterminée par le débit cardiaque et la résistance périphérique ; une augmentation de la pression artérielle peut être due à une augmentation d'un ou de deux de ces éléments. Chez quelques patients, la cause de l'hypertension peut être identifiée, notamment les causes endocriniennes (tableau 14.17). Toutefois, dans 90 % des cas, aucune cause ne peut être trouvée ; on dit alors que les patients sont atteints d'hypertension essentielle. Des causes d'hypertension secondaire doivent être recherchées chez les patients jeunes (< 35 ans), chez ceux avec un test de dépistage de base anormal (voir chap. 10) ou chez les patients atteints d'hypertension maligne ou résistant aux traitements conventionnels (par exemple plus de trois médicaments).

Système rénine–angiotensine

La figure 14.11 illustre le système rénine–angiotensine–aldostérone. L'*angiotensine*, une α_2-globuline d'origine hépatique, circule dans le

Tableau 14.17. Causes endocriniennes d'hypertension

Production excessive de	
Rénine	Sténose de l'artère rénale, tumeurs sécrétrices de rénine
Aldostérone	Adénome ou hyperplasie des surrénales
Minéralocorticoïdes	Syndrome de Cushing (le cortisol est un faible minéralocorticoïde)
Catécholamines	Phéochromocytome
Hormone de croissance	Acromégalie
Contraceptifs oraux (mécanisme inconnu)	

plasma. L'enzyme *rénine* est sécrétée par le rein en réaction à une diminution de la pression ou du débit de la perfusion rénale ; elle clive le décapeptide, l'*angiotensine I*, à partir de l'angiotensinogène. L'angiotensine I est inactive, mais est clivée ensuite par l'enzyme de conversion (présente dans les poumons et l'endothélium vasculaire) en un peptide actif, l'*angiotensine II*, qui exerce deux actions principales :

- une vasoconstriction puissante (en quelques secondes) ;
- une stimulation de la production de l'aldostérone par la zone glomérule des surrénales.

L'*aldostérone* entraîne une rétention de sodium et la perte urinaire de potassium (durant quelques heures à quelques jours). Cela induit une augmentation de la pression sanguine et diminue la stimulation de la production de rénine. Le manque de sodium ou sa perte urinaire augmente la production de rénine, tandis que l'excès de sodium alimentaire la supprime.

Hyperaldostéronisme primaire

C'est une affection rare (< 1 % de tous les cas d'hypertension), dans laquelle le taux d'aldostérone est élevé indépendamment du système rénine–angiotensine. Elle est causée par un adénome surrénalien sécréteur d'aldostérone (syndrome de Conn) ou par une hyperplasie surrénalienne bilatérale.

Caractéristiques cliniques

La fonction principale de l'aldostérone est de provoquer un échange de sodium et de potassium dans le tubule rénal distal, c'est-à-dire une absorption du sodium (et donc de l'eau) et une excrétion de potassium. L'hyperaldostéronisme cause une hypertension, conséquence de l'expansion du volume intravasculaire, et une hypokaliémie.

Examens

- L'hypokaliémie est souvent présente, mais pas toujours.
- Le rapport aldostérone plasmatique/rénine (RAR) est le test de dépistage initial de l'hyperaldostéronisme primaire. La spirinolactone et l'éplérénone doivent être arrêtées 6 semaines avant le test. Un rapport élevé ne confirme pas le diagnostic et d'autres tests sont alors indiqués pour démontrer la sécrétion inappropriée d'aldostérone.
- Le diagnostic repose sur la démonstration d'une augmentation du taux d'aldostérone plasmatique non réprimée par une perfusion de solution saline à 0,9 % (2 l en 4 heures) ou l'administration de fludrocortisone (un minéralocorticoïde).
- La TDM ou l'IRM des surrénales permet de différencier les adénomes de l'hyperplasie.

Soins

Un adénome est enlevé chirurgicalement. L'hypertension artérielle résultant de l'hyperplasie est traitée au moyen d'un antagoniste de l'aldostérone, la spironolactone ou l'éplérénone.

Phéochromocytome

Cette tumeur rare (0,1 % des causes d'hypertension) du système nerveux sympathique produit des catécholamines ; 10 % sont cancéreuses et 10 % se développent en dehors de la glande surrénale. Certaines sont associées à des néoplasies endocriniennes multiples (voir ci-dessous).

Caractéristiques cliniques

Les symptômes peuvent être épisodiques et sont notamment des maux de tête, des palpitations, des sueurs, de l'anxiété, des nausées et une perte

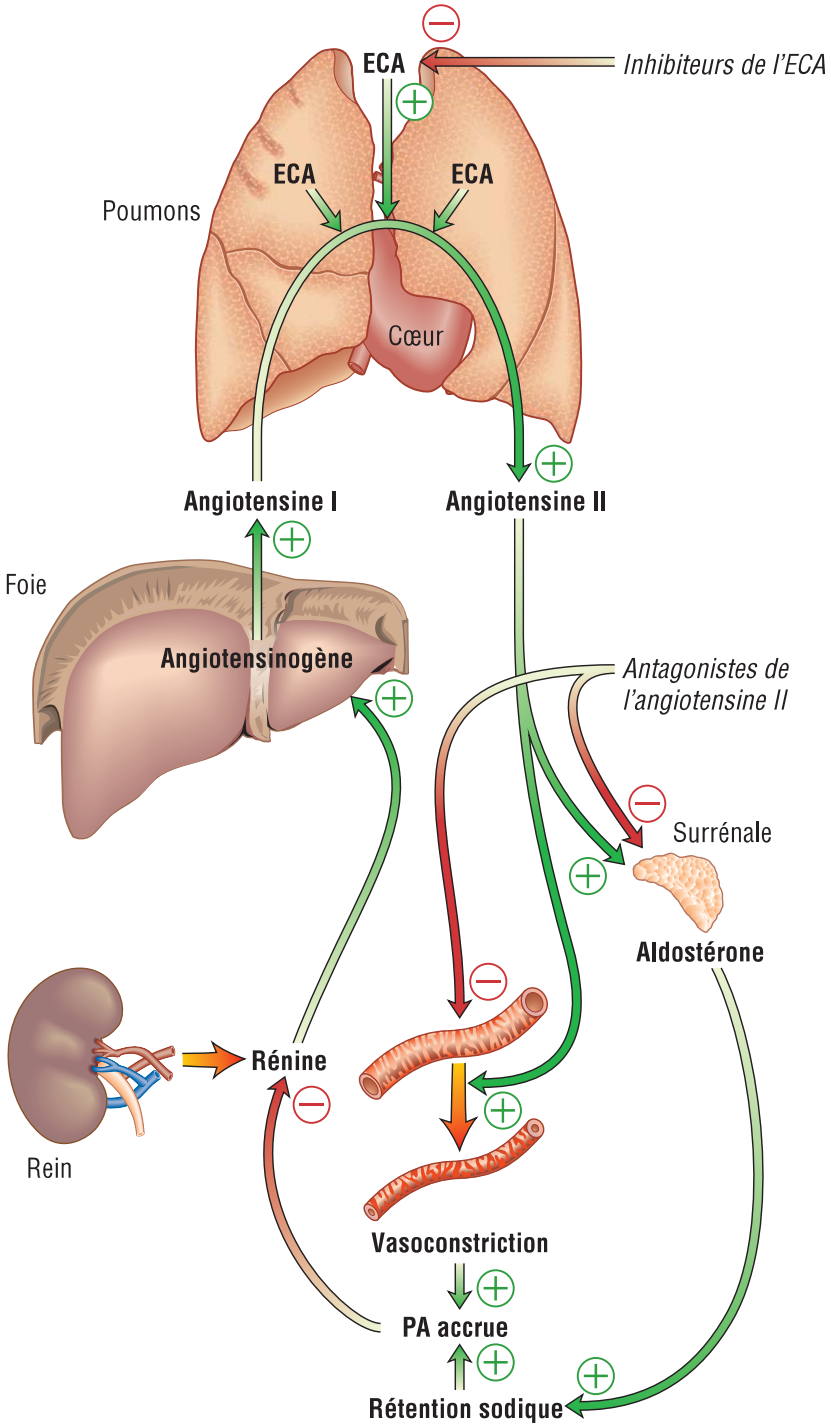


Figure 14.11. Le système rénine–angiotensine–aldostérone.
ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; PA : pression artérielle. Les antagonistes de l'angiotensine II agissent sur les glandes surrénales et les vaisseaux sanguins.

de poids. Les signes, qui peuvent également être intermittents, comprennent l'hypertension, la tachycardie et la pâleur. L'hyperglycémie est également possible.

Examens

- Le dosage des catécholamines et des métabolites (métanéphrines) dans les urines de 24 heures est un test de dépistage utile ; si des taux normaux sont trouvés dans trois échantillons collectés à des moments distincts, le diagnostic est pratiquement exclu.
- Des taux élevés de catécholamines plasmatiques confirment le diagnostic.
- La chromogranine A plasmatique (une protéine de stockage vésiculaire) est élevée.

- La TDM ou l'IRM permet la localisation de la tumeur.
- La scintigraphie à l'aide de méta-[^{131}I] iodobenzylguanidine (MIBG), qui est sélectivement absorbée par les cellules adrénergiques, est utile pour la détection des tumeurs extrasurrénaliennes.

Soins

Le traitement de choix est l'exérèse chirurgicale de la tumeur sous α- et β-bloquants, la phénoxybenzamine et le propranolol, traitement à commencer avant l'opération. Ces médicaments peuvent également être utilisés à long terme lorsque l'opération est impossible.

Néoplasie endocrinienne multiple

Les syndromes de néoplasie endocrinienne multiple (NEM) sont rares, mais leur diagnostic est important tant pour le traitement que pour la détection chez des membres de la famille – le trait est autosomique dominant. Une NEM se caractérise par le développement synchrone ou métachrone (survenant à des moments différents) de tumeurs impliquant diverses glandes endocrines (tableau 14.18). La NEM de type 1 est due à une mutation du gène *menin* présent sur le chromosome 11, la protéine normale correspondante agissant comme un agent suppresseur de tumeur. L'anomalie génétique dans la NEM 2 concerne le proto-oncogène *Ret* sur le chromosome 10 ; le produit du gène joue un rôle dans le développement et la fonction du système nerveux central et périphérique. Le traitement implique, si possible, l'exérèse chirurgicale des tumeurs. En cas de NEM 1, les membres asymptomatiques de la famille devraient subir une analyse de sang, en particulier pour le dosage du calcium en raison de la forte pénétrance de l'hyperparathyroïdie. Dans les familles à NEM 2, il faudra effectuer des tests génétiques pour la recherche des mutations de *Ret*. Chez un patient atteint de NEM, une surveillance constante est requise en vue de la détection de toute nouvelle manifestation du syndrome, qui peut se développer plusieurs années après le tableau clinique initial.

Tableau 14.18. Néoplasie endocrinienne multiple (NEM)

Organe	Fréquence	Tumeurs/ manifestations cliniques
Type 1		
Adénomes fonctionnels dans :		
Parathyroïdes	95 %	Hypercalcémie
Hypophyse	30 %	Prolactinome, acromégalie, maladie de Cushing
Tumeurs entéropancréatiques	60 %,	Gastrinome, insulinome, glucagonome, VIPome
Autres :		
Carcinoïdes de l'intestin antérieur	10 %	Thymique, bronchique gastrique
Adénomes du cortex surrénalien	25 %	Tumeurs non fonctionnelles
Tumeurs cutanées	60 %	Angiofibromes, collagénomes, lipomes
Type 2A		
Carcinome de la médullaire thyroïdienne	95 %	Masse thyroïdienne, diarrhée, calcitonine plasmatique élevée
Médullaire surrénalienne	40 %	Phéochromocytome
Hyperplasie parathyroïdienne	10 %	Hypercalcémie
Type 2B		
Comme type 2A (mais pas de maladie parathyroïdienne) avec un aspect phénotypique typique : corps mince et névromes des lèvres, de la langue et des voies digestives		

VIP : polypeptide intestinal vasoactif.

Troubles de la régulation de la température

La température corporelle normale est de 36,5 à 37,5 °C. Au sein de l'hypothalamus, des cellules sensibles à la température contrôlent la génération et la

perte de chaleur. Pendant une infection, la fièvre est due à des cytokines, notamment l'interleukine-1, libérée par les cellules inflammatoires. Elles agissent sur l'hypothalamus en changeant le point de consigne de la thermorégulation.

Hypothermie

L'hypothermie est définie comme une baisse de la température centrale (rectale) au-dessous de 35 °C. Elle est souvent fatale quand la température tombe en dessous de 28 °C.

Étiologie

Les sujets très jeunes ou âgés sont particulièrement exposés au risque d'hypothermie, ces derniers ayant une capacité réduite de ressentir le froid. L'hypothyroïdie, les hypnotiques, l'alcool ou une maladie intercurrente peuvent contribuer. Chez les individus sains, l'exposition prolongée à des températures extrêmes ou une immersion prolongée dans l'eau froide est la cause la plus fréquente.

Caractéristiques cliniques

Une légère hypothermie (32 à 35 °C) provoque des tremblements et une sensation de froid intense. L'hypothermie plus sévère altère progressivement la conscience et aboutit au coma ; en général, le pouls est ralenti, la pression artérielle est basse, les muscles sont raides et les réflexes déprimés. L'évolution vers le coma s'accompagne de la perte des réflexes qui passent par le tronc cérébral, notamment les pupillaires. La mort survient habituellement à la suite d'une arythmie ventriculaire menant à l'asystolie.

Diagnostic

La mesure de la température centrale avec un thermomètre à graduations basses fournit le diagnostic. L'altération de la conscience indique généralement une température inférieure à 32 °C, ce qui est une urgence médicale. En cas d'hypothermie grave, l'ECG est modifié ; l'intervalle PR est allongé, le complexe QRS élargi et des ondes « J » apparaissent (déflexions convexes proéminentes à la jonction du complexe QRS et du segment ST, plus visibles dans les dérivations précordiales).

Soins

Les principes thérapeutiques sont le réchauffement progressif du patient avec correction des anomalies métaboliques (si elles sont graves) et le traitement des arythmies cardiaques (encadré 14.4) – Urgence. Comme une hypothyroïdie peut survenir, dès qu'elle est suspectée, il faut administrer de la triiodothyronine par voie IV.

ENCADRÉ 14.4 – URGENCE

Traitement de l'hypothermie

Examens

- Gaz du sang artériel
- Hémogramme complet, urée et électrolytes, glycémie, tests de fonction thyroïdienne, hémocultures
- Radiographie thoracique, ECG

Soins

- Donner de l'oxygène par masque facial et connecter un moniteur ECG
- Rechercher et traiter l'infection, la pneumonie est courante
- Intuber et ventiler les patients qui sont dans le coma ou en insuffisance respiratoire
- Liquides intraveineux chauffés (37 °C) pour atteindre une production d'urine de 30 à 40 ml/h
- Réchauffement externe passif si la température centrale > 32 °C
  - Placer le patient dans une pièce chaude (27 à 29 °C)
  - Couvertures d'urgence
  - Bain dans l'eau chaude
- Réchauffement externe actif si la température centrale est de 28 à 32 °C
  - Couvertures chaudes, coussins chauffants ou air chaud forcé
  - Réchauffer le tronc *avant* les extrémités pour minimiser la vasodilatation périphérique
  - Bain dans l'eau chaude
- Réchauffement interne actif si la température centrale < 28 °C
  - Oxygène humidifié et réchauffé (40 à 46 °C)
  - Lavage (gastrique, péritonéal, vésical) avec des liquides chauds (40 °C)
  - Dérivation extracorporelle (hémodialyse, réchauffement artérioveineux ou vénoveineux)
  - Circulation extracorporelle – traitement de choix pour les patients en hypothermie et arrêt cardiaque
- Surveiller la température centrale, la saturation en oxygène par oxymétrie de pouls, le débit urinaire et la pression veineuse centrale

Les indices d'hypothyroïdie sont notamment des antécédents de traitement radioactif ou de chirurgie antérieure pour hyperthyroïdie, et les symptômes qui précèdent en général une hypothyroïdie (voir plus haut). En cas d'arrêt cardiorespiratoire prolongé induit par l'hypothermie, celle-ci peut protéger les organes de l'ischémie. Par conséquent, la réanimation doit être poursuivie, éventuellement durant des heures, jusqu'à ce que l'échec soit évident ; le réchauffement n'a pas permis de relancer la fonction cardiorespiratoire, ou la température centrale n'a pu être rétablie. Les médicaments utilisés habituellement en cas d'arrêt cardiorespiratoire, par exemple l'adrénaline, sont moins efficaces à basse température et ne sont utiles que si la température est supérieure à 30 °C.

Hyperthermie (hyperpyrexie)

L'hyperpyrexie est une température corporelle supérieure à 41 °C. Les causes sont les suivantes :

- une lésion de l'hypothalamus à la suite d'un traumatisme, d'une intervention chirurgicale ou d'une infection ;
- l'hyperpyrexie maligne – il s'agit d'une affection rare à transmission autosomique dominante dans laquelle les muscles squelettiques génèrent de la chaleur, en présence de certains médicaments anesthésiques, par exemple le suxaméthonium ;
- l'ingestion de 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (ecstasy) ;
- le syndrome malin des neuroleptiques : réaction idiosyncrasique à une dose thérapeutique de médicaments neuroleptiques, par exemple les phénothiazines.

Le traitement inclut l'arrêt du médicament incriminé, le refroidissement et l'administration de dantrolène sodique.

Médicaments

Hormones thyroïdiennes

Mode d'action

Thyroxine synthétique.

Indications

Hypothyroïdie, goitre non toxique diffus, carcinome thyroïdien.

Préparations et posologie

Lévothyroxine sodique (thyroxine)

Comprimés : 25 µg, 50 µg, 100 µg.

1,6 µg/kg/jour (100–125 µg pour un adulte de taille moyenne), 25 µg/jour chez les personnes âgées ou les patients atteints de cardiopathie ischémique, à augmenter par paliers de 25–50 µg toutes les 3–6 semaines jusqu'au retour à la normale du taux de TSH.

Effets secondaires

Les effets secondaires surviennent habituellement lorsque la posologie est excessive ainsi qu'au début du traitement à la suite d'une augmentation rapide du métabolisme. En voici la liste : arythmies, palpitations, crampes et faiblesses musculaires, vomissements, diarrhée, tremblements, nervosité, maux de tête, bouffées vasomotrices, transpiration, fièvre, perte de poids excessive et, parfois, douleur angineuse, en cas d'ischémie myocardique latente.

Précautions/contre-indications

En cas de panhypopituitarisme ou d'une prédisposition à l'insuffisance surrénale pour d'autres causes, la cure de lévothyroxine devra être précédée d'une corticothérapie. La dose initiale doit être plus faible chez les personnes âgées et en cas de maladie cardiovasculaire ou de diabète. Si le patient prend un médicament antidiabétique, y compris l'insuline, la dose peut devoir être augmentée. La lévothyroxine est contre-indiquée dans la thyrotoxicose, sauf avec le carbimazole (voir ci-dessous).

Médicaments antithyroïdiens

Mode d'action

Ces médicaments inhibent la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Indications

Traitement à long terme d'une thyrotoxicose et préparation des patients à une thyroïdectomie. Ils

peuvent être pris avec du propranolol, 40 mg trois fois par jour, pour le contrôle des symptômes initiaux.

Préparations et posologie

Carbimazole

Comprimés : 5 mg, 20 mg.

Médicament le plus couramment utilisé contre la thyrotoxicose au Royaume-Uni. Le traitement initial est de 15–40 mg par jour, des doses plus élevées étant requises en cas de maladie grave. Cette dose est poursuivie jusqu'à ce que le patient devienne euthyroïdien, généralement après 4–8 semaines ; la posologie est ensuite progressivement ramenée en 6–24 mois à une dose d'entretien de 5–15 mg par jour. Une combinaison de carbimazole, 40–60 mg par jour avec la lévothyroxine, 50–150 µg par jour, est parfois utilisée comme *cure de blocage et de substitution* ; elle est contre-indiquée durant la grossesse.

Propylthiouracile

Comprimés : 50 mg.

La posologie est semblable à celle du carbimazole, mais l'on commence avec 200–400 mg par jour et la dose d'entretien est de 50–150 mg par jour.

Effets secondaires

Une aplasie de la moelle osseuse est possible, en particulier avec le carbimazole. Les patients doivent être invités à signaler tout symptôme et signe évocateurs d'infection, par exemple des maux de gorge. Si l'infection se confirme, une numération des globules blancs s'impose, et le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de neutropénie. Le carbimazole peut causer des nausées, des troubles gastro-intestinaux, des céphalées, des éruptions cutanées et du prurit, alors que le propylthiouracile peut induire une vasculite cutanée, une nécrose hépatique, une néphrite et un syndrome pseudolupique.

Précautions/contre-indications

Troubles hépatiques ; un surdosage peut entraîner le développement rapide d'une hypothyroïdie.

Corticoïdes

Mode d'action

Traitement substitutif. Le cortex surrénalien sécrète normalement l'hydrocortisone (cortisol), qui a une activité glucocorticoïde et une faible activité minéralocorticoïde. Il sécrète aussi l'aldostérone, un minéralocorticoïde. Dans l'*insuffisance surrénalienne primaire*, le remplacement physiologique optimal est obtenu avec l'hydrocortisone associée au minéralocorticoïde, la fludrocortisone ; l'hydrocortisone seule ne fournit habituellement pas une activité minéralocorticoïde suffisante pour le remplacement complet. En cas d'hypopituitarisme, on administre des glucocorticoïdes, mais l'aldostérone n'est pas nécessaire, car la production est régulée par le système rénine–angiotensine.

Les *actions anti-inflammatoires* comprennent l'induction de la synthèse d'IκB, une protéine inhibitrice liée à NF-κB.

Indications

- Une grande variété d'affections inflammatoires des articulations, des poumons, de la peau et de l'intestin, le rejet de greffe aigu, les maladies auto-immunes, le syndrome néphritique/néphrotique (en particulier chez les enfants), l'œdème cérébral, des réactions d'hypersensibilité aiguës comme l'angio-œdème des voies respiratoires supérieures et le choc anaphylactique.
- Pour la thérapie substitutive en cas d'insuffisance surrénale et d'hypopituitarisme.

Le type de préparation corticoïde utilisé dépend de l'indication ; par exemple, la dexaméthasone est un corticoïde très puissant à l'activité minéralocorticoïde négligeable (voir ci-dessous) ; cela la rend particulièrement bien adaptée pour les fortes doses dans des affections où la rétention d'eau (effet secondaire minéralocorticoïde) serait un désavantage, par exemple l'œdème cérébral. La prednisolone exerce surtout une activité glucocorticoïde ; elle est le corticoïde le plus couramment utilisé par la bouche pour la suppression des maladies à long terme. L'activité minéralocorticoïde relativement élevée de la cortisone et de l'hydrocortisone et la rétention de liquide qui en résulte les rendent impropres à la suppression des maladies chroniques. L'hydrocortisone est utilisée

This page intentionally left blank

pour la thérapie substitutive des surrénales et par voie intraveineuse dans le traitement d'urgence de certaines affections, par exemple une colite ulcéreuse grave, un choc anaphylactique. Les corticoïdes sont également utilisés par inhalation contre l'asthme, par administration rectale en cas de maladie inflammatoire de l'intestin, et par voie topique dans le traitement d'affections inflammatoires de la peau. Ces préparations ne sont pas décrites dans cette section.

Préparations et posologie

Le tableau 14.19 compare les doses anti-inflammatoires équivalentes des corticoïdes et donne une évaluation de leur activité minéralocorticoïde.

Prednisolone

Comprimés : 1 mg, 5 mg, 25 mg; comprimés solubles : 5 mg; comprimés entérosolubles : 2,5 mg, 5 mg.

- **Voie orale :** la dose de traitement usuel, initialement 10–40 mg par jour, jusqu'à 60 mg en une maladie grave comme une seule dose après le petit déjeuner. Entretien général de 2,5–15 mg.

Hydrocortisone

Comprimés : 10 mg, 20 mg. Injections : 100 mg de poudre pour reconstitution.

- **Voie orale :** traitement substitutif : 20–30 mg par jour en doses fractionnées.
- **Voie IV/IM :** 100–500 mg, trois à quatre fois par jour ou au besoin, par une dose unique injectée lentement ou en perfusion dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %.

Dexaméthasone

Comprimés : 500 mg, 2 mg, solution orale : 2 mg/5 ml. Injection : 4 mg/ml, 24 mg/5 ml.

- **Voie orale :** de 0,5–10 mg par jour en doses fractionnées.
- **Voie IV/IM :** au début, 0,5–20 mg par jour, en doses fractionnées. Injection intraveineuse lente (au moins 3–5 minutes) ou en perfusion dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %.

Tableau 14.19. Doses anti-inflammatoires équivalentes des corticoïdes

Activité minéralocorticoïde	
Prednisolone 5 mg	Faible
= Bétaméthasone 750 µg	Négligeable
= Acétate de cortisone 25 mg	Forte
= Déflazacort 6 mg	Faible
= Dexaméthasone 750 µg	Négligeable
= Hydrocortisone 20 mg	Forte
= Méthylprednisolone 4 mg	Faible
= Triamcinolone 4 mg	Faible

Méthylprednisolone

Comprimés : 2 mg, 4 mg, 16 mg, 100 mg. Injections : ampoules de 40 mg, 125 mg, 500 mg, 1 g, 2 g.

- **Voie orale :** posologie habituelle de 20–40 mg par jour.
- **Voie IV/IM :** initialement 10–500 mg par jour, la dose dépend de l'affection. Injection lente ou perfusion intraveineuse.

Effets secondaires

Les effets secondaires des glucocorticoïdes sont le diabète et l'ostéoporose (voir plus haut). Les précautions à prendre pour les patients soumis à un traitement prolongé aux corticoïdes sont exposées plus haut dans le chapitre. Les effets secondaires minéralocorticoïdes sont l'hypertension, la rétention sodique et aqueuse ainsi que la perte de potassium.

Précautions/contre-indications

Infection systémique non traitée ; éviter les vaccins viraux vivants chez ceux qui reçoivent des doses immunosuppressives.

This page intentionally left blank

Diabète et autres troubles du métabolisme

CHAPITRE 15

Diabète

Métabolisme du glucose

Normalement, la glycémie est étroitement régulée et s'écarte rarement des valeurs de 3,5 à 8,0 mmol/l (63 à 144 mg/dl), malgré les différentes causes de variation comme la nourriture, le jeûne et l'exercice. L'homéostasie du glucose est assurée par le foie, qui absorbe et stocke du glucose (sous forme de glycogène) durant l'absorption intestinale et le libère dans la circulation entre les repas pour répondre aux besoins des tissus périphériques. Le foie transforme également des molécules à 3 carbones dérivées de la dégradation des lipides (glycérol), du glycogène musculaire (lactate) et des protéines (par exemple l'alanine) en molécules de glucose à 6 carbones par le processus de gluconéogenèse. L'insuline est l'hormone clé impliquée dans le stockage de nutriments sous forme de glycogène dans le foie et les muscles, et de triglycérides dans les graisses. Au cours d'un repas, l'insuline (dérivée de la pro-insuline après élimination du peptide C) est sécrétée par les cellules β des îlots pancréatiques dans la veine porte ; elle facilite l'absorption du glucose par les muscles et la graisse et supprime la production de glucose par le foie. À jeun, l'insuline, qui est en concentration faible, module la production hépatique de glucose. Les hormones de contre-régulation, le glucagon, l'adrénaline, le cortisol et l'hormone de croissance, s'opposent à l'action de l'insuline, augmentent la production de glucose par le foie et réduisent le transfert du glucose dans le tissu adipeux et les muscles pour un taux plasmatique donné d'insuline.

Classification du diabète

Le terme de diabète regroupe des troubles métaboliques communs caractérisés par une hyperglycémie chronique, qui peut être la conséquence d'une carence relative en insuline, d'une résistance à l'insuline ou des deux. Le diabète est généralement primaire mais peut être secondaire à d'autres affections, qui comprennent des atteintes pancréatiques (par exemple pancréatectomie totale, pancréatite chronique, hémochromatose) ou des maladies endocriniennes (par exemple acromégalie ou syndrome de Cushing). Il peut aussi être induit par des médicaments, le plus souvent par les diurétiques thiazidiques et les corticoïdes.

Le diabète primaire est divisé en type 1 et type 2. En pratique, les deux maladies sont distinctes aux deux extrémités de leur spectre, mais elles se chevauchent au milieu de celui-ci (tableau 15.1). À une extrémité du spectre, le diabétique de type 1 est jeune, est déficient en insuline, mais sans aucune résistance et il montre des signes d'auto-immunité. Le diabète de type 1 est plus répandu dans le nord des pays européens, notamment en Finlande, et l'incidence est en augmentation dans la plupart des populations, en particulier chez les jeunes enfants. Le diabète de type 2 est commun dans toutes les populations jouissant d'un style de vie confortable et sa fréquence augmente également, en particulier chez les adolescents.

Étiologie et pathogénie

Diabète de type 1

Le diabète de type 1 est la conséquence d'une destruction auto-immune des cellules β pancréatiques.

L'essentiel pour la médecine générale
© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Tableau 15.1. Le spectre du diabète : une comparaison des types 1 et 2

	Type 1	Type 2
Épidémiologie	Jeunes (habituellement < 30 ans)	Personnes âgées (généralement > 30 ans)
	Habituellement maigres	Souvent en surpoids
	Plus fréquent chez les personnes d'ascendance européenne nordique	Tous les groupes raciaux ; plus fréquent chez les Africains/Asiatiques
Hérédité	HLA-DR3 ou DR4 dans > 90 % des cas	Pas de lien avec les HLA
	30–50 % de concordance chez les jumeaux identiques	Concordance de 50 % chez les jumeaux identiques
Pathogénie	Maladie auto-immune Anticorps contre les cellules des îlots Insulite Association à d'autres maladies auto-immunes Une immunosuppression après le diagnostic retarde la destruction des cellules β	Aucun trouble immunitaire
Clinique	Déficit en insuline	Déficit partiel en insuline Résistance à l'insuline
	Peuvent développer une acidocétose	Peuvent développer un état hyperosmolaire
	Ont toujours besoin d'insuline	Insuline parfois nécessaire
Biochimie	Disparition finale du peptide-C	Le peptide C persiste

Ce processus se produit chez les personnes génétiquement prédisposées et est probablement déclenché par un ou plusieurs antigènes de l'environnement. Des autoanticorps dirigés contre les antigènes de l'insuline et des cellules des îlots (par exemple l'acide glutamique décarboxylase) précèdent de plusieurs années l'apparition de la maladie clinique. Il existe une association avec d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organes, par exemple les maladies thyroïdiennes auto-immunes, la maladie d'Addison et l'anémie pernicieuse.

Diabète de type 2

Le diabète de type 2 est un trouble polygénique ; les gènes responsables de la majorité des cas n'ont pas encore été identifiés. Cependant, les causes génétiques de certaines formes rares de diabète de type 2 ont été identifiées et comprennent des mutations du récepteur de l'insuline et des altérations structurales de la molécule d'insuline. Les facteurs environnementaux, notamment l'obésité centrale, déclenchent la maladie chez les personnes génétiquement prédisposées. La masse de cellules β est réduite à environ 50 % de la normale au moment du diagnostic de diabète de type 2. L'hyperglycémie est le résultat d'une sécrétion réduite d'insuline (anormalement basse pour le niveau de glucose) et d'une résistance périphérique à l'insuline.

Caractéristiques cliniques

- *Présentation aiguë.* Les jeunes consultent pour soif, polyurie et perte de poids depuis 2 à 6 semaines. La polyurie est la conséquence d'une diurèse osmotique qui se produit lorsque la glycémie dépasse la capacité rénale tubulaire de réabsorption (le seuil rénal). Les pertes de liquide et d'électrolytes stimulent la soif. L'amaigrissement est causé par une déplétion hydrique et la fonte du tissu adipeux et des muscles secondaire au manque d'insuline. Si ces symptômes ne sont pas reconnus et traités, l'acidocétose (voir plus loin) peut constituer la première manifestation clinique.
- *Présentation subaiguë.* Les patients plus âgés peuvent présenter les mêmes symptômes, bien que moins marqués, et pouvant s'étaler sur plusieurs mois. Ils peuvent aussi se plaindre d'un manque d'énergie, de troubles visuels et de prurit vulvaire ou de balanite due à une infection à *Candida*.

- *Avec complications*, par exemple une rétinopathie remarquée au cours d'une visite chez un opticien (voir plus loin).
- *Chez les individus asymptomatiques* diagnostiqués à l'occasion d'examens médicaux de routine, par exemple en vue d'une assurance.

Examens

Le diagnostic du diabète sucré repose sur les observations suivantes :

- glycémie à jeun (aucun apport calorique depuis au moins 8 heures) ≥ 7,0 mmol/l (126 mg/dl) ;
- glucose plasmatique aléatoire ≥ 11,1 mmol/l (200 mg/dl) ;
- un résultat de laboratoire anormal a une valeur diagnostique chez un patient ayant des symptômes typiques d'hyperglycémie ; chez les personnes asymptomatiques, deux résultats sont nécessaires.

Un test de tolérance au glucose (TTG, tableau 15.2) n'est pratiquement jamais utilisé à des fins cliniques, sauf pour le dépistage du diabète gestationnel quand une glycémie aléatoire est ≥ 7,0 mmol/l. Il est principalement utilisé pour les études épidémiologiques. Une glycosurie n'indique pas nécessairement un diabète et peut être trouvée chez des sujets normoglycémiques qui ont un faible seuil d'excrétion rénale du glucose.

D'autres examens de routine lors du diagnostic comprennent le dépistage de la microalbuminurie (voir plus loin), un hémogramme, des dosages sériques de l'urée et des électrolytes, la biochimie hépatique et une analyse des lipides (cholestérol et triglycérides).

Tableau 15.2. Test oral de tolérance au glucose – critères de l'OMS

	Glucose à jeun	2 heures après le glucose
Normal	< 7,0 mmol/l	< 7,8 mmol/l
Diabète	> 7,0 mmol/l	≥ 11,1 mmol/l
Intolérance au glucose	< 7,0	7,8–11,0 mmol/l

Après une nuit de jeûne, 75 g de glucose sont pris dans 300 ml d'eau. Des échantillons de sang sont prélevés avant et 2 heures après la prise du glucose. Les résultats sont obtenus sur le plasma veineux. Les valeurs du sang entier sont plus faibles.

Intolérance au glucose

Ce n'est pas une entité clinique, mais un facteur de risque de diabète et de future maladie cardiovasculaire. L'obésité et le manque d'exercice physique régulier rendent plus probable l'évolution vers un vrai diabète.

Soins

Pour un traitement efficace, la prise en charge doit être multidisciplinaire et comprendre, outre le médecin hospitalier, le généraliste, une infirmière spécialiste, un diététicien et un podologue. Il est essentiel que le patient comprenne les risques du diabète, les bénéfices d'un contrôle glycémique strict et l'importance de rester maigre, d'arrêter de fumer et de prendre un soin particulier des pieds. L'éducation lors du diagnostic est capitale pour que le patient prenne en main son traitement avec l'aide permanente des professionnels de santé impliqués.

Le traitement implique :

- atteindre un bon contrôle glycémique ;
- faire maigrir les obèses et encourager les activités physiques régulières, ce qui améliore le contrôle glycémique en cas de diabète de type 2 ;
- traiter agressivement l'hypertension et l'hyperlipidémie, des facteurs de risque de complications à long terme du diabète ;
- surveiller régulièrement le contrôle métabolique et rechercher des signes cliniques de complications diabétiques (tableau 15.3).

Principes du traitement

Tous les patients diabétiques doivent suivre un régime. L'exercice régulier est recommandé pour le contrôle du poids et la réduction du risque cardiovasculaire. L'insuline est toujours indiquée chez un patient qui présente de l'acidocétose, et est généralement indiquée chez les moins de 40 ans. L'insuline est également indiquée chez les autres patients qui n'obtiennent pas un contrôle satisfaisant avec des hypoglycémiants oraux. La figure 15.1 résume le traitement de diabète de type 2.

Alimentation

Le *régime alimentaire* des personnes atteintes de diabète n'est pas différent de l'alimentation saine

Tableau 15.3. Contrôles réguliers chez les patients diabétiques

Vérification à chaque visite
Examen des résultats de contrôle et du traitement actuel
Parler des objectifs et des adaptations nécessaires
Parler de tout problème général ou spécifique
Éducation continue
Vérification au moins une fois par an
Évaluation biochimique du contrôle métabolique (par exemple test de l'hémoglobine glyquée)
Pesée
Pression artérielle
Dosage des lipides plasmatiques (sauf dans l'extrême vieillesse)
Mesure de l'acuité visuelle
Examiner l'état de la rétine (ophtalmoscope ou photographie rétinienne)
Test urinaire pour la protéinurie/microalbuminurie
Test sanguin pour la fonction rénale (créatinine)
Vérifier l'état des pieds, des pouls et de l'état neurologique
Évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire
Évaluation du respect des consignes et des techniques d'injection
Évaluation des habitudes alimentaires
Évaluation de l'éducation structurée et la renforcer

et normale recommandée pour le reste de la population. Les recommandations alimentaires sont les suivantes :

- régime pauvre en sucre (mais pas sans sucre) ;
- régime riche en féculents (surtout les aliments à faible indice glycémique, par exemple des pâtes, qui sont absorbées lentement et empêchent des fluctuations rapides de la glycémie). Les glucides devraient représenter environ 40 à 60 % de l'apport énergétique total ;
- remplacement du sucre par des édulcorants artificiels et consommation modérée de jus de fruits, de confiseries, de gâteaux et de biscuits ;
- régime pauvre en graisses (surtout en graisses saturées) ; elles devraient représenter moins de 35 % de l'apport énergétique total ;
- régime comportant des protéines représentant environ 15 % de l'apport énergétique total (1 g par kg de poids corporel idéal).

La charge en éléments nutritifs doit être répartie dans la journée (trois repas principaux avec des collations entre-temps et au coucher), ce qui minimise les variations de la glycémie. Les patients en surpoids ou obèses doivent être encouragés à maigrir par une combinaison de restriction alimentaire et d'activité physique.

Traitement oral du diabète de type 2

Le traitement est appliqué en association avec les changements de régime et de style de vie quand ceux-ci n'ont pas suffi à contrôler l'hyperglycémie (fig. 15.1).

- *Biguanide*. La metformine est le seul biguanide disponible. Il réduit la production de glucose par le foie et sensibilise les tissus cibles à l'insuline. C'est généralement le traitement de première ligne chez des patients qui n'ont pas réussi à contrôler la glycémie optimale avec le régime seul, en particulier chez les patients en surpoids (contrairement aux sulfonylurées, l'appétit n'est pas augmenté). Il est le seul agent oral indiqué pour réduire le risque cardiovasculaire chez les diabétiques. La metformine est également utilisée dans le traitement combiné lorsque l'utilisation en monothérapie n'a pas réussi à contrôler le diabète. Ses effets secondaires sont l'anorexie et la diarrhée. Une acidose lactique est survenue chez des patients atteints de grave insuffisance cardiaque, de maladie hépatique ou rénale (créatinine sérique > 150 mmol/l), affections dans lesquelles son utilisation est contre-indiquée.
- Les *sulfonylurées* favorisent la sécrétion d'insuline. Le glibenclamide est le choix le plus populaire, mais il vaut mieux l'éviter chez les personnes âgées et chez ceux souffrant d'insuffisance rénale en raison de sa durée d'action relativement longue (12 à 20 heures) et de son excrétion rénale. Pour ces patients, le tolbutamide, qui a une durée d'action plus courte et est métabolisé par le foie, est un meilleur choix. Le plus fréquent des effets secondaires des sulfonylurées est l'hypoglycémie, qui peut être prolongée. Les méglitinides, par exemple le répaglinide et le natéglinide, sont également des sécrétagogues de l'insuline. Ils ont un début d'action rapide et de courte durée d'action et doivent être pris peu de temps avant chaque repas principal.

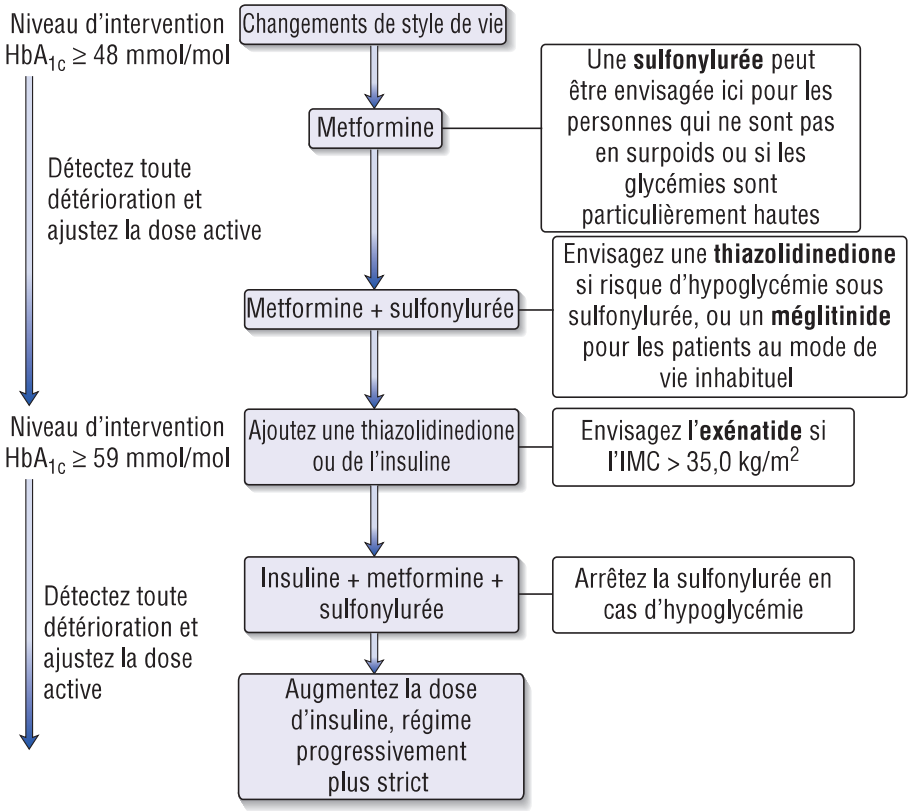


Figure 15.1. Traitement suggéré du diabète de type 2.
Un entretien sur les changements de style de vie et sur l'observance du traitement devrait avoir lieu à chaque stade. Tous les patients ont besoin d'un contrôle de la PA, d'un traitement par statine et aspirine à faible dose. IMC : indice de masse corporelle.

- Les *incrétines* sont des agents qui imitent l'effet de deux hormones peptidiques – le peptide insulinotropique glucose-dépendant (GIP) et le peptide-1 de type glucagon (GLP-1) –; elles sont libérées à partir du pancréas et favorisent la libération d'insuline après une charge orale de glucose. En plus de son effet insulinotrope, le GLP-1 inhibe la libération de glucagon, prolonge la vidange gastrique et conduit à une diminution du poids corporel. L'exénatide et le liraglutide sont des analogues à longue durée d'action du GLP-1; ils sont administrés par injection sous-cutanée et utilisés comme une alternative à l'insuline, en particulier en cas de surpoids. La sitagliptine et la vildagliptine inhibent la dipeptidyl peptidase 4, l'enzyme qui inactive le GLP-1, et potentialise ainsi les effets du GLP-1 endogène. Leur rôle dans le traitement du diabète de type 2 n'a pas encore été établi.
- Les *thiazolidinediones* (« glitazones »), par exemple la pioglitazone, lient et activent le facteur de transcription PPAR-γ (*peroxisome proliferator-activated receptor-γ*), qui régule l'expression de nombreux gènes, notamment ceux qui sont impliqués dans le métabolisme des lipides et l'action de l'insuline. Ils réduisent la production de glucose hépatique et améliorent la capture du glucose périphérique. Ils sont utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres agents, mais leur place dans la thérapie de routine du diabète de type 2 reste incertaine. Les effets secondaires sont le gain de poids, la rétention d'eau et l'insuffisance cardiaque, l'anémie et l'ostéoporose. Ils sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.
- Autres thérapies
  - L'acarbose inhibe les α-glucosidases intestinales, diminue la digestion des glucides et ralentit l'absorption du glucose. Les pics de glycémie postprandiaux sont réduits. Les effets secondaires digestifs, par exemple flatulences, ballonnements et diarrhées, sont fréquents et limitent la dose et l'acceptabilité de ce traitement.
  - La perte de poids améliore le contrôle diabétique, et peut même aboutir à une rémission du diabète. L'orlistat est un inhibiteur de la lipase intestinale; il réduit l'absorption des

graisses de l'alimentation et favorise la perte de poids chez les patients sous supervision diététique rigoureuse d'un régime pauvre en graisses. Un cerclage ou un pontage gastrique doit être proposé aux obèses qui ne parviennent pas à maigrir après 6 mois de tentative intensive de régime et d'exercices.

Traitement à l'insuline

Dans les pays développés, on n'utilise pratiquement plus que l'insuline humaine produite par génie génétique (recombinante). Elle est injectée dans la graisse sous-cutanée de l'abdomen, des cuisses ou de la partie supérieure du bras. Le site d'injection doit être changé fréquemment pour éviter les zones d'accumulation de graisse (lipohypertrophie). Pour ces patients, la conduite automobile peut s'avérer dangereuse. En France, les diabétiques insulinodépendants peuvent obtenir le permis B (véhicule léger) pour une durée temporaire. En revanche, le permis C (poids lourds) leur est formellement interdit. Les diabétiques non insulinodépendants peuvent, quant à eux, obtenir les deux types de permis après avis d'une commission médicale. Ceux qui souffrent de complications du traitement à l'insuline, comme de fréquents épisodes hypoglycémiques ou des altérations de la conscience dues à l'hypoglycémie, doivent être considérés comme inaptes à la conduite automobile.

Trois principaux types d'insuline sont disponibles.

- *Insulines à courte durée d'action (solubles).* Elles exercent leurs effets dans les 30 à 60 minutes et ceux-ci durent de 4 à 6 heures. Chez les patients traités par des doses multiples, elles sont injectées 15 à 30 minutes avant les repas. Leur administration par perfusion intraveineuse continue est indiquée durant l'accouchement, une urgence médicale, une intervention chirurgicale et chez les patients utilisant des pompes à insuline.
- *Analogues de l'insuline à action brève.* Les analogues de l'insuline humaine (insuline aspart, insuline lispro, insuline glulisine) agissent plus rapidement et ont une durée d'action plus courte que celle de l'insuline, mais globalement elles n'améliorent pas le contrôle du diabète. Mais, comparées à l'insuline soluble, elles ont moins de rémanence et sont utilisées avec le repas du soir par les patients qui sont sujets à une hypoglycémie nocturne.
- *Insulines à plus longue durée d'action.* Les insulines prémélangées avec un agent retardant (de la protamine ou du zinc) précipitent sous forme de cristaux de taille variable selon les conditions utilisées. Ces insulines ont des durées d'action intermédiaires (12 à 24 heures) ou longues (plus de 24 heures). Les insulines protamine sont également appelées insulines NPH ou isophanes, et les insulines zinc sont aussi appelées insulines lentes. L'insuline glargine est une insuline structurellement modifiée qui précipite dans les tissus et est alors libérée lentement à partir du site d'injection.

Chez les jeunes patients, une posologie de départ raisonnable est une injection sous-cutanée d'insuline à action intermédiaire, 8 à 10 unités, une demi-heure avant le petit déjeuner et avant le repas du soir. Chez de nombreux patients qui se présentent avec un diabète apparu de manière aiguë, la sécrétion d'insuline endogène peut reprendre partiellement peu après le diagnostic (« période lune de miel ») ; il peut alors être nécessaire de réduire la dose d'insuline. Par la suite, les besoins s'accentuent et requièrent des injections multiples, pour lesquelles le patient utilise souvent un « stylo injecteur ». Cette posologie, qui peut améliorer le contrôle et permettre une plus grande flexibilité des repas, convient bien à la plupart des jeunes patients. Par exemple, le patient s'injectera de l'insuline soluble avant chaque repas et une insuline à action intermédiaire avant de se coucher. Les glycémies à atteindre devraient être normalement de 4 à 7 mmol/l avant les repas et de 4 à 10 mmol/l après les repas. Une alternative aux injections multiples est la pompe à insuline ; celle-ci, attachée à la ceinture, perfuse en continu de l'insuline par voie sous-cutanée. La dose précédant le repas est délivrée lorsque le patient appuie sur un bouton sur le côté de la pompe.

Chez de nombreux patients diabétiques de type 2 qui finissent par avoir besoin d'insuline, une posologie biquotidienne d'insuline soluble et d'insuline isophane prémélangées (par exemple Mixtard®) est appropriée.

Complications de l'insulinothérapie

- L'*hypoglycémie* est la complication la plus commune du traitement à l'insuline (voir ci-dessous).
- *Au site d'injection* – une lipohypertrophie (voir ci-dessus), des réactions allergiques locales au site d'injection et rarement des abcès.

- *Résistance à l'insuline* – le plus souvent peu grave et associée à l'obésité.
- *Gain de poids* – l'insuline ouvre l'appétit des patients et il est essentiel qu'ils contrôlent leur régime pour éviter le gain de poids.

Hypoglycémie durant le traitement à l'insuline

L'hypoglycémie peut également survenir chez les patients prenant des sulfonylurées. Un traitement du diabète à l'insuline ou à une sulfonylurée est responsable de la grande majorité des cas d'hypoglycémie grave rencontrés dans un service d'urgences ; d'autres causes d'hypoglycémie sont beaucoup moins courantes.

Généralement, lorsque la glycémie est inférieure à 3,0 mmol/l, des symptômes d'hyperactivité sympathique se développent et comprennent la faim, des sueurs, de la pâleur et de la tachycardie. Non traités, les symptômes de neuroglycopénie apparaissent, menant à un changement de personnalité, à des convulsions, parfois à une hémiparésie et finalement au coma. Chez les patients diabétiques de longue date avec une neuropathie autonome, les premières manifestations adrénergiques peuvent être absentes ; dès lors, le patient passe d'un état normal, sans avertissement, au développement d'une grave hypoglycémie.

Le diagnostic et le traitement immédiats sont essentiels. Le dosage du glucose sanguin confirme le diagnostic, mais si l'hypoglycémie est suspectée sur des critères cliniques, le traitement doit être lancé immédiatement sans attendre le résultat. Un glucide absorbé rapidement, par exemple 50 à 100 ml de boisson gazeuse non allégée (par exemple une limonade) ou du GlucoGel® (40 % de gel de dextrose) devraient être administrés, si possible par voie orale. Chez les patients inconscients, il faut recourir à l'injection intraveineuse de dextrose, 50 ml de dextrose à 50 % dans une grosse veine par une aiguille de gros calibre, suivie d'un rinçage par une solution saline normale, car le dextrose fortement concentré est irritant. Du glucagon intramusculaire (1 mg) agit rapidement en mobilisant le glycogène hépatique ; il est particulièrement utile lorsque l'accès à une veine est difficile. Une fois le patient réanimé, il prendra du glucose par voie orale afin de reconstituer ses réserves de glycogène. L'hypoglycémie peut récidiver après traitement, en particulier si elle est causée par une préparation d'insuline ou de sulfonylurée à longue durée d'action. Ces patients doivent être surveillés avec mesure de la glycémie toutes les heures, puis toutes les 4 heures, quand elle est redevenue stable ; pour prévenir l'hypoglycémie récurrente, il peut être nécessaire de mettre en place un goutte à goutte de dextrose à 10 %.

Transplantation de pancréas entier et d'îlots pancréatiques

Une greffe de pancréas entier est parfois réalisée, généralement chez des diabétiques déjà sous immunosuppression à la suite d'une greffe de rein. Une fonction durable du greffon peut être obtenue, mais cette intervention aggrave les risques de la transplantation rénale. La greffe d'îlots, isolés du pancréas de cadavre, est également pratiquée. Injectés dans la veine porte, ils s'implantent dans le foie. Bien que les résultats s'améliorent, ce traitement reste expérimental.

Mesurer le contrôle métabolique du diabète

Même si leur glycémie est constamment au-dessus de la normale, les patients peuvent se sentir bien et rester asymptomatiques. L'autosurveillance à domicile est donc nécessaire en raison des risques immédiats d'hyper- et d'hypoglycémie, mais aussi parce qu'il a été démontré que le maintien continu d'une glycémie proche de la normale réduisait les risques d'aggravation de rétinopathie, de néphropathie et de neuropathie en cas de diabète de type 1 ou 2.

Test à domicile

- La plupart des patients, surtout ceux sous insuline, sont formés au contrôle par test sur échantillon de sang prélevé au bout du doigt avec lecture au moyen d'une bandelette réactive et lecture par un glycomètre. Les patients sont invités à établir des profils réguliers (par exemple quatre échantillons par jour 2 fois par semaine) et à transcrire ceux-ci dans un carnet prévu à cet effet.
- Le test du glucose dans l'urine (bandelette urinaire) est une mesure grossière pour un contrôle glycémique, car la glycosurie n'apparaît qu'au-dessus du seuil rénal de glucose, qui varie entre une glycémie de 7 et 13 mmol/l, et parce que le glucose apparaît dans l'urine plus tard que la hausse de la glycémie. Ce test est généralement réservé aux patients qui ne sont pas à même de surveiller chez eux leur glycémie.

- Les cétones urinaires peuvent également être mesurées au moyen de bandelettes. La cétonurie indique un trouble métabolique potentiellement grave ; aussi, ce test urinaire est indiqué en cas de malaise du patient.

Tests hospitaliers

Les mesures de glycémie au hasard sont de valeur limitée.

- L'hémoglobine (Hb) glycosylée ou glyquée (HbA_{1c}) est produite par l'attachement de glucose à l'hémoglobine. Le dosage de cette fraction d'Hb (exprimée en mmol par mole d'Hb non glyquée) est une mesure utile de la concentration moyenne de glucose au cours de la vie de la molécule d'Hb (environ 6 semaines). La plage de référence non diabétique est de 20 à 42 mmol/mol. La valeur cible pour un patient diabétique est d'HbA_{1c} de 48 à 59 mmol/mol. Essayer d'atteindre des valeurs inférieures d'HbA_{1c} expose à l'hypoglycémie et réduit la qualité de vie en raison des efforts que cet objectif requiert.
- Les protéines plasmatiques glycosylées (fructosamine) sont moins fiables que l'HbA_{1c}, mais elles peuvent être utiles dans certaines situations, par exemple la thalassémie, où l'hémoglobine est anormale.

Urgences métaboliques diabétiques

Acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique est la conséquence d'une carence en insuline et survient dans les circonstances suivantes :

- diabète non diagnostiqué auparavant ;
- interruption du traitement insulinique ;
- stress lié à une maladie intercurrente (infection ou chirurgie).

La plupart des cas d'acidocétose diabétique sont évitables. L'erreur la plus commune est d'arrêter ou de réduire l'insuline parce que le patient ne mange pas ou vomit. *L'insuline ne doit jamais être arrêtée* et la plupart des patients ont besoin d'une plus forte dose quand ils sont malades.

Pathogénie

L'acidocétose est un état de catabolisme incontrôlé associé à un déficit en insuline. En l'absence d'insuline, la gluconéogenèse hépatique augmente de manière incontrôlée. La glycémie élevée entraîne une diurèse osmotique avec déshydratation. En outre, une lipolyse périphérique conduit à une augmentation des acides gras libres dans le plasma ; ils sont convertis dans le foie en cétones acides, ce qui conduit à une acidose métabolique. Ces processus sont accélérés par les « hormones du stress » – catécholamines, glucagon et cortisol – qui sont sécrétées en réaction à la déshydratation et à une maladie intercurrente.

Caractéristiques cliniques

La déshydratation secondaire à la perte rénale d'eau et d'électrolytes et amplifiée par des vomissements est profonde. Les yeux sont enfoncés, la turgescence des tissus est réduite, la langue est sèche et, dans les cas graves, la pression artérielle est basse. La respiration dite de Kussmaul (profonde et rapide) traduit les efforts de compensation respiratoire de l'acidose métabolique, et l'haleine sent les cétones (semblable à l'acétone). Des troubles de la conscience sont fréquents, mais 5 % seulement tombent dans le coma. Malgré une infection intercurrente éventuelle, la température est souvent inférieure à la normale. Quelques patients se plaignent de douleurs abdominales ; cela peut prêter à confusion avec un abdomen chirurgical aigu, mais c'est rare.

Examens

Le diagnostic est fondé sur la démonstration d'une hyperglycémie combinée avec l'acidose et la cétose.

- Hyperglycémie – glycémie > 11 mmol/l.
- Hypercétonémie – cétonémie > 3,0 mmol/l. Le mieux est de mesurer la cétonémie, au chevet du patient, dans un échantillon prélevé par piqûre au doigt et avec un dispositif qui mesure le β-hydroxybutyrate, la cétone principale dans l'acidocétose diabétique. Si ce n'est pas possible, la teneur du plasma en cétones peut être évaluée de manière semi-quantitative par une bandelette spécifique plongée dans le surnageant d'un échantillon de sang centrifugé.

- Acidose – pH sanguin < 7,3 et/ou bicarbonate (HCO_3) < 15 mmol/l. Le pH du sang veineux et sa teneur en HCO_3 sont semblables à ceux du sang artériel. L'acidose est un trou anionique important.
- Le test urinaire par bandelettes montre une glycosurie et une cétonurie importantes.
- L'urée et la créatinine dans le sérum sont souvent élevées en raison de la déshydratation. Le potassium corporel total est faible en raison de la diurèse osmotique, mais la kaliémie est souvent élevée en raison de l'absence d'action de l'insuline, ce qui permet au potassium de sortir des cellules.
- L'hémogramme peut montrer une leucocytose élevée, même en l'absence d'infection.
- D'autres examens ont pour but l'identification d'un facteur déclenchant : hémocultures, radiographie du thorax, microscopie et culture d'urine à la recherche de signes d'infection, ECG et dosage de protéines myocardiques comme marqueurs d'un éventuel infarctus du myocarde.

Soins

Un traitement d'urgence est nécessaire chez tous les patients. Pour les cas plus graves, l'admission dans une unité de soins intensifs est recommandée. Les buts du traitement sont : en 24 heures, rétablir l'équilibre liquidien, corriger la perte d'électrolytes (tableau 15.4), ajuster l'apport d'insuline et rétablir l'équilibre acido-basique (encadré 15.1– Urgence). Le traitement de l'acidocétose diabétique ramène le potassium dans les cellules, ce qui entraîne une hypokaliémie profonde et la mort si elle n'est pas traitée de manière prospective. Un œdème cérébral, dû à l'abaissement rapide de la glycémie et de l'osmolalité, peut compliquer le traitement ; il se manifeste par des céphalées, de l'irritabilité et une diminution du niveau de

Tableau 15.4. Perte moyenne de liquide et d'électrolytes chez un adulte atteint d'acidocétose

Eau	5–7 l
Sodium	500 mmol
Potassium	350 mmol

ENCADRÉ 15.1 – URGENCE

Traitement de l'acidocétose diabétique

Phase I

- Remplacement des fluides : chlorure de sodium à 0,9 % avec 20 mmol de KCl par litre. Un schéma moyen serait de 1 l en 30 minutes, puis 1 l en 1 heure, puis 1 l en 2 heures, puis 1 l en 4 heures, puis 1 l en 6 heures
- Insuline : 6 unités/h en perfusion IV ou 20 unités IM immédiates, suivies de 6 unités IM par heure. L'objectif est une chute de la glycémie d'environ 5 mmol/h ; pour l'atteindre, ajustez la vitesse de perfusion de 50 %
- Ajustez la concentration de KCl en fonction de la kaliémie mesurée toutes les 2 heures. Temporisez si la kaliémie > 5,0 mmol/l. Augmentez jusqu'à 30–40 mmol/l si la kaliémie est basse, par exemple < 3,5 mmol/l

SI :

- Tension artérielle < 80 mmHg, administrez un expanseur plasmatique (colloïdes)
- pH < 7,0, administrez en 1 heure 500 ml de bicarbonate de sodium 1,26 %, plus 10 mmol de KCl. Répétez si nécessaire pour ramener le pH à 7,0.

Phase 2

- Lorsque la glycémie chute à 10–12 mmol/l, remplacez le liquide de perfusion par du glucose à 5 %, plus 20 mmol de KCl, 1 l toutes les 6 heures. Poursuivre l'insuline (nécessaire pour stopper la cétogenèse), la dose étant ajustée en fonction des glycémies mesurées toutes les heures (par exemple 3 unités/h pour une glycémie à 15 mmol/l ; 2 unités/h pour une glycémie à 10 mmol/l).

Phase 3

- Une fois le patient stable et capable de manger et boire normalement, la posologie passe à l'insuline sous-cutanée quatre fois par jour (sur la base de la consommation d'insuline durant les 24 heures précédentes, et de la tendance de la consommation). Séparez de 30 minutes l'injection sous-cutanée d'insuline de la perfusion d'insuline.

Mesures spéciales

- Antibiotique à large spectre en cas d'infection probable
- Cathéter vésical si aucune miction en 2 heures
- Sonde nasogastrique en cas de somnolence ou de vomissements prolongés
- Envisagez la surveillance de la pression veineuse centrale en cas de choc ou d'insuffisance cardiaque ou rénale antérieure
- Envisagez l'injection sous-cutanée prophylactique d'héparine chez les patients comateux, âgés ou obèses.

ENCADRÉ 15.1 – (SUITE)

Surveillance

- Signes vitaux, volume de liquide administré et débit urinaire horaire
- Glycémie mesurée par piqûre au doigt toutes les heures durant 8 heures
- Dosage au laboratoire du glucose et des électrolytes toutes les 2 heures durant 8 heures, puis toutes les 4 à 6 heures; ajustez le remplacement du K selon les résultats.

Note. Le schéma du remplacement liquidien proposé ci-dessus est un guide pour les patients en état d'acidocétose grave. Une administration excessive de liquide peut déclencher un œdème pulmonaire ou cérébral; un remplacement adéquat doit donc être adapté à l'individu et surveillé attentivement tout au long du traitement.

conscience. Lorsque le patient a récupéré, il est nécessaire de déterminer la cause de l'épisode et de prodiguer des conseils et des informations afin de prévenir les récidives.

État hyperglycémique hyperosmolaire

C'est une urgence vitale caractérisée par une hyperglycémie marquée et une hyperosmolarité, avec cétose modérée ou absente. C'est l'urgence métabolique caractéristique du diabète de type 2 incontrôlé (souvent non diagnostiqué auparavant). Une infection, en particulier une pneumonie, est le facteur déclenchant le plus fréquent.

Caractéristiques cliniques

Les taux d'insuline endogène sont réduits mais sont encore suffisants pour inhiber la cétogenèse hépatique, tandis que la production de glucose est incontrôlée. Les patients se présentent en déshydratation profonde (secondaire à une diurèse osmotique) avec une altération de la conscience, directement liée à l'élévation de l'osmolalité plasmatique. Le tableau 15.5 énumère les principales différences biochimiques entre l'acidocétose et l'état hyperglycémique hyperosmolaire.

Soins

Les examens et le traitement sont les mêmes que pour l'acidocétose, sauf qu'un faible débit de la perfusion d'insuline (3 U/h) est souvent suffisant, car ces patients sont extrêmement sensibles à l'insuline. Le taux peut être doublé après 2 à 3 heures si la glycémie diminue trop lentement. L'état hyperosmolaire prédispose à un accident vasculaire cérébral (AVC), un infarctus du myocarde ou une thrombose artérielle, et des injections sous-cutanées prophylactiques d'héparine sont indiquées.

Tableau 15.5. Principales différences biochimiques entre état hyperosmolaire hyperglycémique et acidocétose diabétique

Exemples de valeurs sanguines	Acidocétose grave	État hyperglycémique hyperosmolaire
Na^+ (mmol/l)	140	155
K^+ (mmol/l)	5	5
Cl^- (mmol/l)	100	110
HCO_3^- (mmol/l)	15	25
Urée (mmol/l)	8	15
Glucose (mmol/l)	30	50
Osmolalité sérique (mOsm/kg)*	328	385
PH artériel	7,35	7,0

* Voir le chapitre 8 pour la définition et la description de l'osmolarité plasmatique.

Pronostic

La mortalité se situe autour de 20 à 30 %, principalement en raison de l'âge avancé des patients et de la fréquence des maladies intercurrentes. Contrairement à l'acidocétose, l'état hyperglycémique hyperosmolaire n'est pas une indication absolue pour une insulinothérapie ultérieure; le régime et les antidiabétiques oraux peuvent suffire.

Acidose lactique

Il s'agit là d'une complication rare chez les patients traités à la metformine; la mortalité est élevée. Les patients se présentent en acidose métabolique grave, sans hyperglycémie ou cétose significative. Le traitement consiste en une réhydratation et une perfusion de bicarbonate isotonique de 1,26 %.

Complications du diabète

Les diabétiques ont une espérance de vie réduite. Les complications cardiovasculaires (70 %), suivies des maladies rénales chroniques (10 %) et des infections (6 %) sont les causes les plus fréquentes de décès prématuré chez les patients traités. Les complications sont directement liées à l'intensité et à la durée de l'hyperglycémie et peuvent être réduites par un meilleur contrôle du diabète.

Complications vasculaires

Complications macrovasculaires

Le diabète prédispose à l'athérosclérose et cela s'ajoute aux autres facteurs de risque d'atteinte des grands vaisseaux : tabagisme, hypertension et hyperlipidémie. Les conséquences de l'athérosclérose sont les AVC, les cardiopathies ischémiques et les maladies vasculaires périphériques. Le risque est réduit non seulement par le contrôle du diabète, mais aussi par les modifications adéquates des autres facteurs de risque, c'est-à-dire contrôle agressif de la pression artérielle (cible < 130/80 mmHg), arrêt du tabagisme, prise d'une statine par la plupart des diabétiques de type 2, quel que soit le taux de cholestérol sérique. Pour les patients avec un autre facteur de risque cardiovasculaire majeur, il faut prescrire en plus un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ECA) ou, en cas d'intolérance (le plus souvent, la toux), un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II. Selon l'âge et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, certains patients doivent prendre également une faible dose d'aspirine.

Complications microvasculaires

Contrairement à la maladie macrovasculaire, la maladie microvasculaire est propre au diabète. Les petits vaisseaux sont touchés dans tout le corps, mais la maladie constitue un danger particulier dans trois sites : la rétine, le glomérule rénal et la gaine des nerfs. La rétinopathie diabétique, la néphropathie et la neuropathie ont tendance à se manifester 10 à 20 ans après le diagnostic chez les patients jeunes. Elles se manifestent plus tôt chez les patients âgés, probablement parce que ceux-ci ont eu un diabète méconnu pendant des mois voire des années avant le diagnostic.

Maladie oculaire diabétique

Environ un tiers des jeunes diabétiques développent des troubles visuels, et au Royaume-Uni, 5 % deviennent aveugles après 30 ans de diabète. Cependant, la prévalence est en baisse. Le diabète affecte l'œil de diverses façons :

- rétinopathie diabétique avec lésions se développant dans la rétine et l'iris ;
- la cataracte se développe chez les diabétiques plus tôt que dans la population générale. Une vision floue temporaire survient également à la suite de changements réversibles osmotiques dans le cristallin en cas d'hyperglycémie aiguë ;
- paralysie oculaire externe – le sixième et le troisième nerfs sont plus fréquemment touchés (voir chap. 17).

Rétinopathie

Le diabète est la cause la plus fréquente de cécité chez les personnes de moins de 65 ans. Au moment du diagnostic, presque 30 % des personnes atteintes de diabète ont des lésions rétiniennes (rétinopathie débutante), qui s'aggravent avec la durée du diabète. La rétinopathie diabétique est divisée en deux grandes formes : non proliférante et proliférante, selon l'absence ou la présence de nouveaux vaisseaux sanguins anormaux (néovascularisation) se développant à partir de la rétine (tableau 15.6 et fig. 15.2). La rétinopathie proliférante est une conséquence de lésions vasculaires rétiniennes et de l'ischémie rétinienne qui survient dans la rétinopathie non proliférante. La plupart des patients sont asymptomatiques jusqu'aux stades terminaux (et souvent incurables). Les programmes de dépistage rétinien chez les diabétiques comportent une évaluation annuelle de l'acuité visuelle et une photographie numérique de la rétine par du personnel formé. Les patients atteints de rétinopathie débutante n'ont besoin que d'un examen annuel afin de détecter une évolution éventuelle vers une maculopathie ou une rétinopathie proliférante. Tout autre forme de rétinopathie doit être prise en charge par un ophtalmologiste, de manière urgente dans le cas de rétinopathie proliférante et avancée car la vision est directement menacée. La formation de nouveaux vaisseaux et la maculopathie sont traitées par photocoagulation rétinienne au laser. Le

Tableau 15.6. Classification de la rétinopathie diabétique

Degré de gravité de la rétinopathie	Anomalie rétinienne (cause de l'anomalie)
Rétine périphérique	
Non proliférante/ débutante	Petits points rouges (microanévrismes capillaires) Taches rouges plus grandes (hémorragies intrarétiniennes) * Exsudats durs (fuites capillaires de plasma riche en lipides et protéines)
Préproliférante	Veines moniliformes et tortueuses Croissance de nouveaux vaisseaux intrarétiniens * Multiples nodules cotonneux (œdème dû à des infarctus rétiniens)
Proliférante	Formation de nouveaux vaisseaux sanguins prérétiniens (fragiles) Hémorragie prérétinienne ou sous le vitré (à partir du dessus) Hémorragie vitréenne
Rétinopathie avancée	Fibrose rétinienne Décollement rétinien par traction
Rétine centrale	
Maculopathie	Œdème de la macula Exsudats durs périmaculaires

N.B. * Les exsudats durs ont une couleur brillante blanc jaunâtre et ont souvent un contour irrégulier, avec une marge nettement définie. Les nodules cotonneux sont blanc grisâtre, ont des marges indistinctes et une surface mate, contrairement à l'aspect brillant des exsudats durs.

développement et la progression de la rétinopathie sont accélérés par un mauvais contrôle glycémique, l'hypertension et le tabagisme.

Rein diabétique

Le rein peut être endommagé par le diabète en raison :

- d'une maladie glomérulaire ;
- de lésions rénales ischémiques ;
- d'une infection ascendante des voies urinaires.

Néphropathies diabétiques

Une néphropathie clinique secondaire à une maladie glomérulaire se manifeste habituellement 15 à 25 ans après le diagnostic et affecte 25 à 35 % des patients âgés de moins de 30 ans. Au microscope, on constate un épaississement de la membrane basale glomérulaire et plus tard une glomérulosclérose, qui peut être une forme diffuse ou nodulaire (lésion de Kimmelstiel-Wilson). Le premier signe clinique de lésion glomérulaire est la « microalbuminurie » – une augmentation, supérieure à la norme, de l'excrétion urinaire d'albumine, mais indétectable par les bandelettes classiques (voir chap. 9). Cela peut, après quelques années, évoluer vers une albuminurie intermittente, suivie d'une protéinurie persistante, parfois avec un franc syndrome néphrotique. Au stade de protéinurie persistante, la créatinine plasmatique est normale, mais le délai avant la maladie rénale terminale n'est, en moyenne, que de 5 à 10 ans.

L'urine de tous les patients doit être contrôlée au moins une fois par an par les bandelettes détectrices de protéines. La plupart des centres proposent également un dépistage de la microalbuminurie, parce qu'un contrôle minutieux de la glycémie et le traitement à ce stade par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), même en l'absence d'hypertension, peuvent retarder l'apparition d'une protéinurie franche. Un contrôle agressif de la pression artérielle (objectif : < 130/80 mmHg) est le facteur le plus important pour ralentir l'aggravation de la maladie chez les diabétiques avec une protéinurie établie – les IECA (ou les antagonistes de récepteurs de l'angiotensine II pour ceux qui sont intolérants) sont le traitement de choix. Beaucoup développeront une maladie rénale en phase terminale et finiront par avoir besoin de dialyse et d'une transplantation rénale. Une greffe d'un segment de pancréas est parfois effectuée en même temps que la greffe rénale.

Lésions ischémiques

Des lésions artériolaires avec hypertrophie et hyalinisation des vaisseaux affectent à la fois les artérioles afférentes et efférentes. La morphologie est similaire à celle de la maladie hypertensive, mais chez les patients diabétiques, elle n'est pas nécessairement liée à l'hypertension artérielle.

Lésions infectieuses

Les infections urinaires sont fréquentes (voir chap. 9). Une complication rare est une nécrose

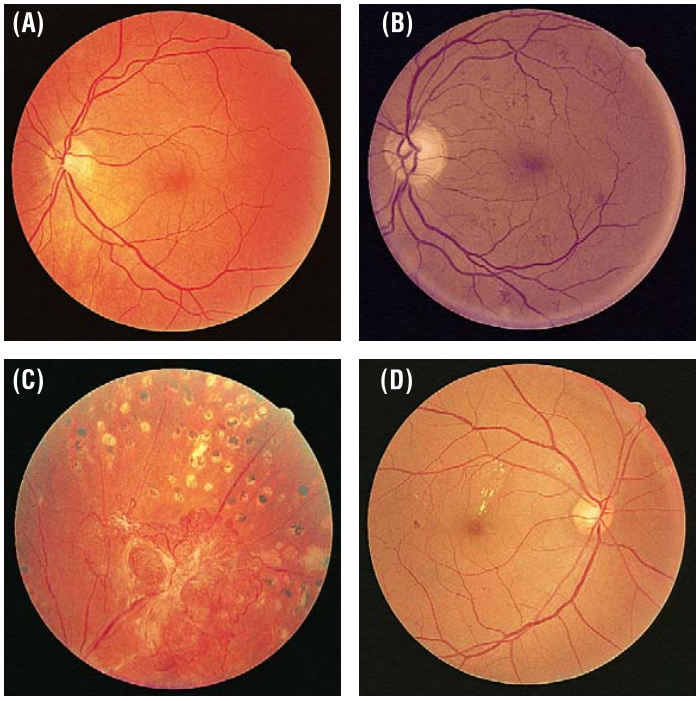


Figure 15.2. Quelques caractéristiques de la maladie oculaire diabétique.
(**A**) Macula normale (au centre) et disque optique. (**B**) Hémorragies en points et taches (rétinopathie précoce). (**C**) Multiples nouveaux vaisseaux, signes typiques de la rétinopathie proliférante. Du tissu fibreux blanc se forme près des nouveaux vaisseaux, une caractéristique de la rétinopathie avancée (remarquer dans la partie supérieure plusieurs brûlures après traitement au laser à xénon). (**D**) Les exsudats dans le disque de la macula sont caractéristiques d'une maculopathie exsudative.

papillaire rénale, dans laquelle les papilles rénales se détachent et passent dans l'urine en provoquant parfois une obstruction urétérale.

Neuropathie diabétique

Le tableau 15.7 énumère les divers types de neuropathie diabétique. Les mononeuropathies isolées sont considérées comme résultant de l'occlusion des vasa nervorum, les petites artères qui irriguent les nerfs périphériques, tandis que les autres neuropathies plus diffuses peuvent être la conséquence de l'accumulation de fructose et de sorbitol, à partir du glucose métabolisé dans les nerfs périphériques, ce qui perturbe la structure et la fonction nerveuses.

Tableau 15.7. Neuropathies diabétiques

Progressives	Polyneuropathie sensorielle symétrique
	Neuropathie autonome
Réversibles	Neuropathie douloureuse aiguë
	Mononeuropathie et multinévrite Lésions des nerfs crâniens Lésions isolées des nerfs périphériques
	Amyotrophie diabétique

Neuropathie sensorielle essentiellement symétrique

C'est la forme la plus commune de la neuropathie et elle affecte d'abord les pieds. Aux premiers stades, elle est souvent méconnue par le patient. Les signes cliniques précoces sont la perte des sensations des vibrations, de la douleur, d'abord profonde puis superficielle, et de la chaleur dans les pieds. À des stades ultérieurs, des patients peuvent se plaindre de « marcher sur du coton » et peuvent perdre l'équilibre en marchant dans l'obscurité ou lorsqu'ils se lavent le visage à cause d'une proprioception altérée. Les implications des mains sont rares. Les complications incluent les traumatismes non reconnus, en commençant par exemple par des cloques causées par une chaussure mal ajustée ou le contact avec une bouillotte, ce qui conduit ensuite à des ulcérations. Des contraintes mécaniques

anormales et des traumatismes mineurs répétés, normalement empêchés par la douleur, peuvent aboutir à des arthropathies neuropathiques (articulations de Charcot) des chevilles et des genoux, l'articulation étant grossièrement déformée et gonflée. L'implication des nerfs moteurs peut conduire à une atrophie des petits muscles des mains et déformer les pieds, dont l'arche s'accentue, les orteils se repliant sous forme de griffes. Tous les patients atteints de neuropathie sensorielle diabétique courent le risque d'ulcération insensible des pieds. Ils devraient apprendre les principes de soins des pieds (voir ci-dessous) et visiter un podologue régulièrement.

Neuropathie douloureuse aiguë

Le patient décrit une sensation de brûlure ou de fourmillements dans les membres inférieurs ; elle s'aggrave durant la nuit, et la pression de la literie peut même devenir intolérable. Le traitement consiste en un contrôle strict du diabète, associé à un antidépresseur tricyclique, à la gabapentine ou à la carbamazépine.

Mononévrite et multinévrite (mononeuropathie multiple)

Un ou plusieurs nerfs individuels, y compris une racine rachidienne (radiculopathie), peuvent être touchés. Le début peut être brutal et douloureux. Les lésions sont plus susceptibles de se produire dans des sites soumis habituellement à des pressions externes, par exemple le syndrome du canal carpien. Les mononeuropathies les plus courantes affectent les troisième et sixième nerfs crâniens dont dépendent les muscles extraoculaires. Les manifestations sont une douleur unilatérale, une ptose, de la diplopie, mais la fonction pupillaire reste normale.

Amyotrophie diabétique

Cela se manifeste par une atrophie douloureuse, généralement asymétrique, du muscle quadriceps. L'atrophie peut être très marquée et s'accompagner d'une diminution ou de la perte du réflexe rotulien.

Neuropathie autonome

Lorsque la neuropathie autonome affecte le système cardiovasculaire, les manifestations sont de la tachycardie au repos, la perte de l'arythmie sinusale (c'est-à-dire de la variation du rythme avec la respiration), de l'hypotension orthostatique et une vasodilatation périphérique (pied chauds et pouls bondissant). Les troubles digestifs sont la diarrhée et une gastroparésie entraînant des vomissements incontrôlables. Les troubles vésicaux consistent en une vidange incomplète suivie d'une atonie et d'une distension indolore de la vessie. Une autre complication est la dysfonction érectile masculine. On ne dispose d'aucun traitement spécifique ; le patient ne pourra être traité que de manière empirique.

Pied diabétique

Les plaies aux pieds sont une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de diabète ; elles sont dues à une nécrose tissulaire sous l'effet conjugué des infections, de l'ischémie et d'une neuropathie. À l'examen physique, des signes de neuropathie sont notamment la sensation réduite aux vibrations, à la température et à la piqûre d'une épingle. On peut éventuellement constater une arthropathie de Charcot. Les signes de maladie vasculaire dans le bas de la jambe sont une peau fine et l'absence de poils, une coloration bleuâtre, une température réduite et l'absence du pouls pédieux. Souvent, les ulcères du pied diabétique sont évitables ; pour cela, il faut que les patients apprennent les principes de soins des pieds : chaussures à lacets bien ajustées, podiatrie régulière, pas de « chirurgie de salle de bains », inspection quotidienne des pieds et consultation au début de toute lésion ; enfin, éviter les sources de chaleur, comme les radiateurs et l'eau du bain trop chaude. Les plaies du pied doivent être traitées comme suit :

- écouvillonnage des ulcères pour culture bactérienne et antibiothérapie ;
- soins locaux avec, si nécessaire, un débridement chirurgical des ulcères ;
- évaluation de la maladie vasculaire périphérique par l'examen clinique, la mesure du flux sanguin (par sonde Doppler) et angiographie fémorale si cela paraît cliniquement indiqué ;
- chirurgie vasculaire réparatrice pour des occlusions artérielles localisées.

Infections

Un diabète mal contrôlé altère la fonction des leucocytes polynucléaires et confère un risque accru d'infection, en particulier des voies urinaires et de la peau, causant par exemple une cellulite, des furoncles et des abcès. La candidose cutanéomuqueuse et la tuberculose sont plus fréquentes chez les diabétiques. Les infections peuvent déstabiliser le contrôle glycémique et sont une cause fréquente d'acidocétose. Les patients traités par l'insuline peuvent avoir besoin d'augmenter la dose, même s'ils se sentent nauséeux et incapables de manger. Pour les mêmes raisons, les patients non traités par l'insuline peuvent devoir y recourir.

Peau

- La lipohypertrophie (nodules lipidiques dans les sites fréquemment utilisés pour les injections d'insuline) est évitée par la variation des sites d'injection au jour le jour.
- La nécrobiose lipoïdique des diabétiques est une complication rare du diabète caractérisée par des plaques érythémateuses, souvent sur les tibias, qui prennent progressivement une coloration cireuse brunâtre.
- Le vitiligo consiste en taches blanches symétriques se développant chez les diabétiques, mais aussi en cas de maladies auto-immunes spécifiques d'autres organes.
- Les granulomes annulaires – ces anneaux et nodules de couleur chair sont présents, surtout, à la face d'extension des doigts.

Situations spéciales

Chirurgie

Chez les patients diabétiques, il faut dépister à l'avance toute complication susceptible d'augmenter le risque chirurgical, par exemple une maladie cardiovasculaire ou rénale et une neuropathie autonome. Un contrôle correct du diabète réduit le risque d'infection et compense la réaction catabolique à l'anesthésie et à l'intervention. Avant une intervention chirurgicale, le traitement doit être intensifié chez les diabétiques mal contrôlés (HbA_{1c} > 70 mmol/mol ou glycémie aléatoire > 11 mmol/l) ou chez des patients admis la veille pour une adaptation des doses d'insuline si la chirurgie est urgente, par exemple en cas de cancer. Lorsque c'est possible, les diabétiques devraient figurer les premiers sur la liste des patients qui seront opérés, et une glycémie de 6 à 11 mmol/l devrait être maintenue pendant la période périopératoire. Une hypoglycémie périopératoire est traitée comme décrit plus haut.

Chirurgie majeure (c'est-à-dire sous anesthésie générale)

- Des doses normales d'insuline sous-cutanée sont injectées le jour avant l'opération.
- Le jour de l'intervention, il faut supprimer la dose d'insuline du matin ou l'hypoglycémiant oral (en raison du risque d'acidose lactique, la metformine doit être arrêtée 24 heures avant). Une perfusion de glucose/insuline/potassium est lancée à 8 heures avec des contrôles horaires de la glycémie. Une combinaison habituelle est de 16 U d'insuline soluble avec 10 mmol de KCl dans 500 ml de glucose à 10 % perfusés à 100 ml/h – l'insuline peut également être administrée séparément par le biais d'un pousse seringue.
- La dose d'insuline est ajustée par addition ou soustraction de 4 U selon que la glycémie reste élevée ou basse, et le potassium est adapté selon les dosages sériques.
- En postopératoire, la perfusion est maintenue jusqu'à ce que le patient soit capable de manger et boire normalement. La posologie insulinique normale est reprise 30 minutes après la fin de la perfusion.

Chirurgie mineure (par exemple une endoscopie)

Patients sous insuline

Le jour de l'intervention, il faut supprimer l'insuline du matin, sauf s'il s'agit d'insuline à action prolongée; dans ce cas, il faut injecter les deux tiers de la dose. La glycémie doit être contrôlée toutes les 2 heures. Une fois que le patient s'est remis à manger et à boire après l'opération, si le patient suivait une posologie à deux injections par jour, on doit lui administrer les deux tiers de la dose normale de l'insuline du *matin*. Si la posologie habituelle était de quatre injections par jour, on administrera une dose normale d'insuline à action rapide et on reprendra le rythme habituel.

Diabète contrôlé par voie orale

Le matin de l'intervention, il faut supprimer le médicament hypoglycémiant. Vérifier la glycémie toutes les 2 heures et reprendre le médicament lors du premier repas.

Grossesse et diabète

Un diabète mal contrôlé au moment de la conception et pendant la grossesse peut avoir les conséquences suivantes : malformations congénitales, macrosomie (gros bébés), hydramnios, prééclampsie et mort intra-utérine. Dans la période néonatale, le risque de maladie des membranes hyalines et d'hypoglycémie néonatale est accru. Contrairement à l'insuline, le glucose de la mère traverse le placenta et induit une hypersécrétion fœtale d'insuline, qui continue lorsque le cordon ombilical est coupé. Un contrôle méticuleux de la glycémie, par des tests sanguins quotidiens à domicile avant et 2 heures après les repas, aboutit à des résultats néonataux comparables à ceux des parturientes non diabétiques.

Le diabète gestationnel se développe au cours de la grossesse et disparaît après l'accouchement. Le traitement se limite au début à un régime, mais la plupart des patientes ont besoin d'une couverture insulinique pendant la grossesse. Le diabète gestationnel peut se reproduire lors des grossesses ultérieures, et le diabète peut se développer plus tard dans la vie.

Patients hospitalisés atteints d'une maladie aiguë

Les diabétiques victimes d'une malade aiguë sont menacés d'hyperglycémie en raison de la libération accrue d'hormones de stress qui s'opposent aux effets de l'insuline (adrénaline, cortisol et hormone de croissance), de l'inactivité physique et, peut-être, de troubles alimentaires. Un contrôle glycémique rigoureux réduit la mortalité de l'infarctus aigu, de l'AVC et des patients gravement malades en unité de soins intensifs (USI). La metformine ne doit pas être administrée à un patient hospitalisé en raison du risque d'acidose lactique. Les patients incapables de manger sont traités sur la base d'une échelle d'ajustement des doses d'insuline (tableau 15.8), avec un objectif glycémique de 4 à 9 mmol/l (4 à 7 en cas d'AVC et d'infarctus du myocarde).

Tableau 15.8. Échelle d'ajustement des doses d'insuline*

Glycémie (mmol/l)	Insuline humaine Actrapid® (unités/heure)
< 4	0,5
4,1–7	1
7,1–11	2
11,1–15	3
15,1–20	5
> 20	6

* Ajoutez 50 unités d'Actrapid® à 49,5 ml d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % dans un pousse seringue. Donnez de l'insuline par voie intraveineuse comme ci-dessus en fonction des tests par bandelettes effectués toutes les heures. Guide des fluides (en supposant que le potassium et le sodium soient normaux) – si la glycémie > 12 mmol/l, donnez 1 l de chlorure de sodium à 0,9 % avec 20 mmol KCl en 10 heures ; si la glycémie < 12 mmol/l, donnez 1 l de glucose 5 % avec 20 mmol KCl en 10 heures. Utilisez une canule séparée pour l'insuline et les fluides. Les patients en insuffisance cardiaque peuvent recevoir 500 ml de glucose à 10 % en 10 heures.

Diabète instable

On désigne ainsi l'état des patients victimes de récidives de crise d'acidocétose ou de coma hypoglycémique. Parmi ceux-ci, la majorité est constituée par ceux qui passent par des épisodes récurrents d'hypoglycémie sévère.

Hypoglycémie chez le non-diabétique

Le tableau 15.9 énumère les causes et les mécanismes d'hypoglycémie.

Insulinomes

Ces tumeurs rares des îlots pancréatiques, en général bénignes, sécrètent de l'insuline. Elles peuvent faire partie du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple (voir chap. 14).

Caractéristiques cliniques

La présentation classique est une hypoglycémie à jeun. Les symptômes sont dus à la neuroglycopénie et à la stimulation du système nerveux sympathique. Cela provoque de la transpiration, des

Tableau 15.9. Causes d'hypoglycémie

Cause	Mécanisme de l'hypoglycémie
Induite par les médicaments : insuline, sulfonylurées, quinine, pentamidine, propranolol, surdose de salicylates	Mécanismes divers
Tumeur des cellules des îlots pancréatiques (insulinome)	Insuline circulante anormalement élevée
Tumeurs non pancréatiques, par exemple hépatome, sarcome	Sécrétion d'IGF-1
Causes endocriniennes : maladie d'Addison	Perte de la contre-régulation de l'action de l'insuline
Insuffisance hépatique fulminante	Défaillance de la gluconéogenèse hépatique
Maladie rénale terminale	Défaillance de la gluconéogenèse corticale rénale
Excès d'alcool	Réponse accrue de l'insuline aux glucides
	Inhibition de la gluconéogenèse hépatique
Après chirurgie gastrique	Vidange gastrique rapide, inadéquation de l'insuline à l'alimentation
Hypoglycémie factice	Autoadministration clandestine d'insuline ou de sulfonylurée, souvent chez un non-diabétique

IGF-1 : *insulin-like growth factor* : normalement produit surtout par le foie ; aux concentrations physiologiques, il est principalement un facteur de croissance.

palpitations, une diplopie et de l'asthénie, puis de la confusion, un comportement anormal, des convulsions et un coma.

Examens

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une hypoglycémie due à une sécrétion inappropriée ou excessive d'insuline :

- mesure de la glycémie après un jeûne d'une nuit et dosage de l'insuline à trois reprises ;
- si le test du jeûne d'une nuit n'est pas concluant et si les symptômes persistent, il faut allonger le jeûne à 72 heures. Le sang est prélevé à intervalles pour les dosages du glucose, de l'insuline et du peptide C.

Une concentration d'insuline plasmatique de 3 µg/ml, ou plus, alors que la glycémie est inférieure à 3,0 mmol/l indique un excès d'insuline. Le peptide C est sécrété avec l'insuline et permet la distinction entre une hyperinsulinémie endogène ou exogène. Par exemple, le peptide C est détectable à la suite d'un insulinome, mais il ne l'est pas si l'hypoglycémie a une origine factice.

D'autres investigations sont généralement nécessaires pour localiser les tumeurs avant la chirurgie car celles-ci sont souvent très petites. Il s'agit notamment d'angiographie très sélective, de TDM à haute résolution, de scintigraphie à la somatostatine radiomarquée (certaines tumeurs expriment des récepteurs de la somatostatine) et d'échographie endoscopique.

Traitement

Le traitement de choix est l'exérèse chirurgicale de la tumeur. Le diazoxide, qui inhibe la libération d'insuline par les cellules des îlots, est utile lorsque la tumeur est maligne, chez les patients dont la tumeur est très petite et ne peut pas être localisée, ou chez les patients âgés avec des symptômes bénins. Les symptômes peuvent également être soulagés par un analogue de la somatostatine (octréotide ou lanréotide).

Troubles du métabolisme des lipides

Les lipides, principalement des triglycérides, du cholestérol, des esters de cholestérol et des phospholipides, sont transportés dans le sang par des protéines, appelées apoprotéines. Dans ces complexes, qui forment les particules de lipoprotéines, la fraction protéique exerce une fonction de stabilisation et permet aux particules d'être reconnues par des récepteurs dans le foie et les tissus périphériques.

Les particules de lipoprotéines se répartissent en cinq types principaux.

- Les *chylomicrons* sont synthétisés dans l'intestin grêle après les repas et servent à transporter les produits de digestion des graisses alimentaires (principalement des triglycérides et de petites quantités de cholestérol) dans le foie et les tissus périphériques.
- Les *lipoprotéines de très basse densité* (*very low-density lipoproteins* [VLDL]) sont synthétisées et sécrétées par le foie ; elles transportent dans les tissus périphériques les triglycérides produits dans le foie à partir d'acides gras libres plasmatiques. Dans les tissus adipeux et les muscles, les triglycérides sont retirés des chylomicrons et des VLDL par une enzyme tissulaire, la lipoprotéine lipase, et son cofacteur, l'apoprotéine C-II.
- Les *lipoprotéines de densité intermédiaire* (*intermediate density lipoproteins* [IDL]) proviennent de la dégradation périphérique des VLDL, sont transportées dans le foie et métabolisées pour produire des particules riches en cholestérol – les lipoprotéines de basse densité (LDL).
- Les *lipoprotéines de basse densité* (*low-density lipoproteins* [LDL]) transfèrent la plus plupart du cholestérol aux tissus périphériques et au foie en se liant aux récepteurs spécifiques des LDL.
- Les *lipoprotéines de haute densité* (*high-density lipoproteins* [HDL]) transportent le cholestérol des tissus périphériques vers le foie. Les particules HDL transportent 20 à 30 % de la quantité totale de cholestérol dans le sang.

La signification clinique principale de l'hypercholestérolémie, qu'elle porte sur le cholestérol total ou sur la fraction liée aux LDL, est un facteur de risque d'athérome et donc de maladie cardiaque ischémique. Le risque est plus élevé chez ceux exposés à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, par exemple le tabagisme et l'hypertension. Il existe un lien faible, indépendant, entre les concentrations élevées des particules VLDL (riches en triglycérides) et le risque cardiovasculaire. Plus de la moitié de tous les patients âgés de moins de 60 ans atteints d'une maladie coronarienne confirmée par angiographie ont un trouble des lipoprotéines. Une hypertriglycéridémie sévère (>6 mmol/l) est associée à un risque fortement accru de pancréatite aiguë et de thrombose veineuse rétinienne. En revanche, les particules HDL, qui transportent le cholestérol loin de la périphérie, semblent protéger contre l'athérome.

Dosage des lipides plasmatiques

La plupart des patients hyperlipémiques sont asymptomatiques, n'ont aucun signe clinique ; c'est un dépistage de routine qui met en évidence l'anomalie (tableau 15.10). Un échantillon de sang à jeun est nécessaire pour l'évaluation d'une hypertriglycéridémie, alors qu'un prélèvement aléatoire est suffisant pour le dosage du cholestérol. Si la concentration du cholestérol total est élevée, la fraction liée aux HDL, les triglycérides et la fraction liées aux LDL devraient être analysés sur un échantillon prélevé à jeun. Le diagnostic spécifique de l'anomalie (voir ci-dessous) nécessite une analyse des lipoprotéines individuelles par électrophorèse, mais ce n'est généralement pas nécessaire. Si un trouble lipidique a été détecté, il est essentiel de procéder à une anamnèse, à un examen clinique et à quelques examens simples (glycémie, urée, électrolytes, biochimie hépatique et fonction thyroïdienne) pour la détection des causes d'une hyperlipidémie secondaire (tableau 15.11).

Tableau 15.10. Indications de l'analyse des lipides plasmatiques

Antécédents familiaux de maladie coronarienne (surtout en dessous de 50 ans)
Parent au premier degré atteint d'un trouble lipidique
Partenaire potentiel d'un patient porteur hétérozygote d'un gène responsable de trouble lipidique (en raison du risque encouru par les enfants de ce couple)
Présence d'un xanthome
Présence de xanthélasma ou d'arcs cornéens avant l'âge de 40 ans
Obésité
Diabète
Hypertension
Pancréatite aiguë
Patients subissant une thérapie de remplacement rénal

Tableau 15.11. Causes d'hyperlipidémie secondaire

Hypothyroïdie
Diabète mal contrôlé
Obésité
Insuffisance rénale
Syndrome néphrotique
Dysglobulinémie
Dysfonctionnement hépatique
Médicaments : contraceptifs oraux chez les individus sensibles, rétinoïdes, diurétiques thiazidiques, corticoïdes

Hyperlipidémies primaires

Troubles des VLDL et des chylomicrons – hypertriglycéridémie isolée

- L'hypertriglycéridémie polygénique représente la plupart des cas ; de nombreux gènes agissent ensemble et interagissent avec des facteurs environnementaux pour élever de manière modérée les taux de triglycérides sériques.
- L'hypertriglycéridémie familiale est héritée selon le mode autosomique dominant. Le défaut exact n'est pas connu et la seule caractéristique clinique est l'occurrence d'une pancréatite aiguë ou d'une thrombose veineuse rétinienne chez certains individus.
- Des déficits en lipoprotéine lipase et en apoprotéine C-II sont des maladies rares qui se manifestent habituellement dans l'enfance par une hypertriglyceridémie élevée, compliquée par une pancréatite, une thrombose veineuse rétinienne et des xanthomes éruptifs – amas de petits dépôts lipidiques jaunâtres dans la peau.

Troubles des LDL – hypercholestérolémie isolée

- L'hypercholestérolémie familiale est la conséquence d'une production insuffisante des récepteurs hépatiques pour les LDL chargées de cholestérol, ce qui entraîne des concentrations plasmatiques élevées des complexes cholestérol-LDL. Les hétérozygotes peuvent être asymptomatiques ou développer une maladie coronarienne dès l'âge de 40 ans. Les signes cliniques typiques incluent des xanthomes tendineux (nodules de lipides dans les tendons, surtout les tendons extenseurs des doigts et le tendon d'Achille) et des xanthélasmas. Chez les homozygotes, les récepteurs hépatiques des LDL sont totalement absents. Ils ont des taux très élevés de cholestérol plasmatique (>16 mmol/l) et, sans traitement, meurent de maladie coronarienne dès leur adolescence.
- Des mutations dans le gène de l'apoprotéine B-100 sont responsables d'un tableau clinique ressemblant à la forme hétérozygote de l'hypercholestérolémie familiale. Les particules de LDL se lient normalement à leur récepteur hépatique de clairance par l'apoprotéine B-100, et les mutations entraînent une augmentation des taux sanguins de LDL.
- Par hypercholestérolémie polygénique, on désigne les cas de cholestérolémie élevée sans l'un des troubles monogéniques mentionnés ci-dessus. La nature précise de la variation polygénique du cholestérol plasmatique reste inconnue.

Hyperlipidémie mixte (hypercholestérolémie et hyperlipidémie)

L'hyperlipidémie mixte polygénique et l'hyperlipidémie mixte familiale représentent la grande majorité des cas de ce groupe. Une faible minorité est la conséquence d'une affection rare, l'hyperlipoprotéinémie de type 3, appelée aussi dysbêtalipoprotéinémie de type 3.

Traitement de l'hyperlipidémie

Directives thérapeutiques

Le traitement initial dans tous les cas d'hyperlipidémie est une modification du régime alimentaire, mais des mesures supplémentaires sont généralement nécessaires. Les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale auront besoin d'un traitement médicamenteux. En cas d'hyperlipidémie secondaire, dans la mesure du possible c'est d'abord l'affection sous-jacente qui doit être traitée. Chez tous les patients, les autres facteurs de risque cardiovasculaire, notamment le tabagisme, l'hypertension et l'excès de poids, devraient également retenir l'attention en parallèle avec le traitement de l'hyperlipidémie.

Régime hypocholestérolémiant

- Les produits laitiers et la viande sont les principales sources de matières grasses dans l'alimentation. Le poulet et la volaille devraient remplacer les viandes rouges et les grillades sont préférables

aux aliments frits. Les fromages à faible teneur en matières grasses et le lait écrémé devraient supplanter les variétés riches en matières grasses.

- Les acides gras polyinsaturés, comme ceux contenus dans l'huile de maïs ou de soja, devraient être utilisés au lieu des graisses saturées.
- Réduction de la consommation d'aliments riches en cholestérol comme le foie, les abats et les œufs de poisson.
- Consommation accrue de fibres solubles, par exemple des légumes secs et des légumineuses, qui réduisent le cholestérol circulant.
- Éviter l'excès d'alcool et l'obésité, deux causes d'hyperlipidémies secondaires.

Hypolipémiants (tableau 15.12)

- Les inhibiteurs (statines) de l'enzyme impliquée dans la synthèse hépatique du cholestérol, l'hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase, par exemple l'atorvastatine, la pravastatine, la simvastatine, constituent la classe la plus puissante d'agents hypolipémiants ; ils diminuent le cholestérol total et le LDL-cholestérol et ils augmentent les taux de HDL-cholestérol et, dans une certaine mesure, réduisent les triglycérides. Les effets secondaires des statines sont les risques d'hépatite, d'altérations musculaires et de troubles gastro-intestinaux.
- Les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol, par exemple ézétimibe, préviennent l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire et biliaire. Le mécanisme de cette inhibition n'est pas clair. Ils agissent essentiellement dans l'intestin et sont peu absorbés. Ainsi, la sécurité à court terme est satisfaisante. Ils sont utilisés lorsqu'un deuxième médicament en plus d'une statine s'avère nécessaire.
- Les fibrates, par exemple le gemfibrozil et le bézafibrate, activent des récepteurs nucléaires, particulièrement PPAR-α (*peroxisome proliferator-activated receptor*) et sont des agents modulant un large spectre de lipides. Ils diminuent les triglycérides sériques, augmentent les taux de HDL-cholestérol et réduisent ceux de LDL-cholestérol. Médicaments de premier choix pour traiter l'hypertriglycéridémie isolée, ils sont utilisés en combinaison avec d'autres médications (statines, ézétimibe, huiles de poisson) chez les patients atteints de dyslipidémie mixte. Un effet secondaire rare mais grave est une myosite.
- Des résines, comme la colestyramine et le colestipol, lient les acides biliaires et empêchent ainsi leur réabsorption intestinale, ce qui abaisse le cholestérol total. Ils réduisent le LDL-cholestérol et exercent un effet synergique avec les statines.
- Les huiles de poisson, riches en triglycérides à oméga-3, font baisser la triglycéridémie.
- L'acide nicotinique diminue le taux de cholestérol total et celui associé aux LDL et peut réduire les taux de triglycérides. Son utilisation reste limitée en raison d'effets secondaires.

Tableau 15.12. Médicaments utilisés dans le traitement des hyperlipidémies (énumérés dans l'ordre dans lequel ils sont généralement choisis pour le traitement)

Hypertriglycéridémie	Hypercholestérolémie	Mixte
Fibrates	Statines	Fibrates
Acide nicotinique	Ezétimibe/fibrates	Acide nicotinique
Capsules d'huile de poisson	Résines liant les acides biliaires (triglycérides ω-3 d'origine marine)	

Qui traiter ?

Prévention primaire chez les personnes à risque de maladie cardiovasculaire

Indépendamment du taux de cholestérol total ou lié aux LDL, un traitement hypolipidémiant fondé sur une statine ou une des options présentées plus haut devrait être prescrit aux personnes asymptomatiques suivantes :

- diabétique >40 ans ou, indépendamment de l'âge, atteint de rétinopathie ou de microalbuminurie persistante ;
- en cas de risque total de maladie cardiovasculaire de ≥ 20 % sur 10 ans ;
- répondant à au moins deux des critères suivants : antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, albuminurie, hypertension, tabagisme ;
- homme avec un taux de LDL-cholestérol persistant >6,5 mmol/l en dépit des changements alimentaires. La situation des femmes est moins claire ;
- en cas d'hypercholestérolémie familiale.

Prévention secondaire

Le traitement par statine est également indiqué pour tout patient atteint de maladie macrovasculaire connue (maladie coronarienne, accident ischémique transitoire ou AVC, maladie artérielle périphérique), indépendamment du taux de cholestérol total ou lié aux LDL. Les autres agents, combinés ou non, sont l'ézétimibe, les agents liant les acides biliaires ou les fibrates (ne pas associer aux statines en raison du chevauchement de leurs effets secondaires).

Objectifs du traitement

Les statines réduisent les accidents cardiovasculaires et la mortalité quelle qu'en soit la cause. Le traitement doit être ajusté pour atteindre un taux de cholestérol total inférieur à 4 mmol/l ou un taux de LDL-cholestérol inférieur à 2,0 mmol/l.

Porphyries

Les porphyries constituent un groupe hétérogène de troubles héréditaires rares touchant la synthèse de l'hème. La conséquence est une surproduction de composés intermédiaires appelés porphyrines (fig. 15.3). Dans les porphyries, la production excessive de porphyrines survient dans le foie (porphyrie hépatique) ou dans la moelle osseuse (porphyrie érythropoïétique) ; ces affections peuvent aussi être classées selon leur caractère aigu ou non aigu (tableau 15.13). Les porphyries aiguës se manifestent habituellement par des perturbations neuropsychiatriques et sont associées à la production excédentaire et l'excrétion urinaire de l'acide δ-aminolévulinique (δ-ALA) et du porphobilinogène. Ces métabolites ne sont pas augmentés dans les porphyries non aiguës.

Porphyrie aiguë intermittente

Cette affection autosomique dominante, provoquée par un défaut de la porphobilinogène désaminase, est la plus fréquente des porphyries aiguës. Elle se manifeste chez le jeune adulte, et les femmes sont plus touchées que les hommes.

Tableau 15.13. Classement des porphyries

	Hépatique	Érythropoïétique
Aiguë	Porphyrie intermittente aiguë	
	Porphyrie variegata	
	Coproporphyrie héréditaire	
Non aiguë	Porphyrie cutanée tardive	Porphyrie congénitale
		Protoporphyrie érythropoïétique

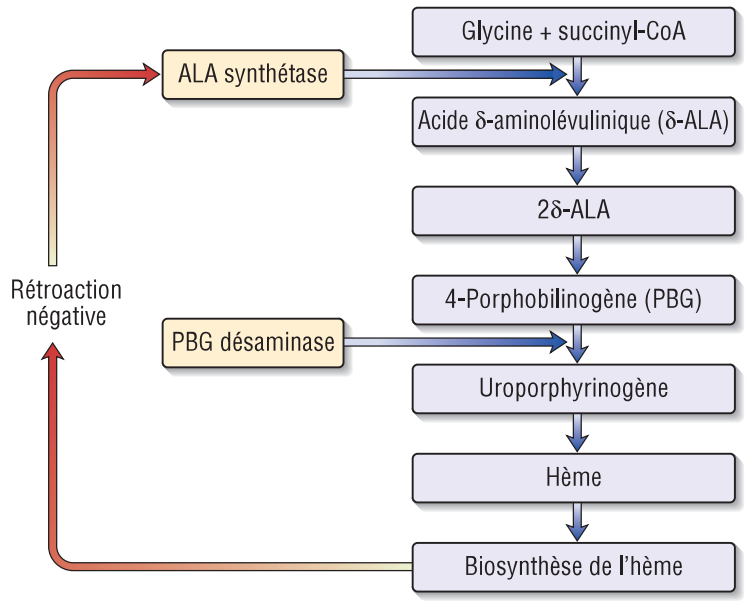


Figure 15.3. Voies métaboliques de la porphyrine.

Caractéristiques cliniques

Douleurs abdominales, vomissements et constipation sont les symptômes les plus communs, survenant chez 90 % des patients ; le tableau clinique ressemble à un abdomen aigu, d'autant plus qu'il peut être accompagné de fièvre et de leucocytose. D'autres signes sont : polyneuropathie (surtout motrice), hypertension, tachycardie et troubles neuropsychiatriques (convulsions, dépression, anxiété et psychose franche). Après un certain temps de sédimentation, l'urine prend une coloration « porto » typique. Les crises peuvent être précipitées par l'alcool et divers médicaments, notamment ceux qui, à l'instar des barbituriques, induisent certaines enzymes et augmentent l'activité de la δ-ALA synthétase.

Examens

Pendant une attaque, le nombre de leucocytes neutrophiles peut augmenter, la biochimie hépatique s'avérer anormale et le taux d'urée s'élever.

Le diagnostic est posé lors d'une crise sur la base de l'excrétion urinaire accrue du porphobilinogène. Entre les attaques, le dosage de la porphobilinogène désaminase dans les globules rouges peut révéler son déficit et, dans certains cas, le porphobilinogène reste élevé dans les urines.

Soins

La douleur abdominale est telle qu'elle peut nécessiter une analgésie aux opiacés. Il faut administrer des glucides, par exemple du glucose, par voie orale ou intraveineuse, car ils déprimient l'activité de δ-ALA synthétase. Pendant une crise aiguë, on peut injecter par voie intraveineuse une préparation stable de l'hème, comme l'hème arginate. L'hème inhibe l'ALA synthétase (fig. 15.2) et abaisse par conséquent les niveaux des précurseurs intermédiaires.

Autres porphyries

La porphyrie cutanée tardive (PCT) peut être de nature sporadique ou héréditaire (autosomique dominante) mais, cliniquement, la distinction est impossible. La PCT se caractérise par une fragilité cutanée marquée ; le moindre traumatisme déclenche la formation de bulles, qui guérissent en laissant des cicatrices évidentes. De nombreux patients atteints de PCT sporadique ont une maladie hépatique chronique sous-jacente, en particulier liée à l'alcool ou à une hépatite C.

La porphyrie variegata et la coproporphyrie héréditaire ont des caractéristiques similaires à celles de la porphyrie aiguë intermittente avec, en plus, la fragilité cutanée de la PCT.

Les porphyries érythropoïétiques sont très rares et se manifestent par une photosensibilité cutanée marquée.

Amyloïdose

Il s'agit d'un groupe hétérogène d'affections caractérisées par des dépôts extracellulaires d'une protéine fibrillaire insoluble appelée amyloïde. L'amyloïdose est acquise ou héréditaire, et peut être localisée ou systémique. Les manifestations cliniques sont la conséquence des dépôts amyloïdes qui altèrent la structure et la fonction du tissu affecté. Le diagnostic est habituellement posé par coloration au rouge Congo d'une biopsie du tissu concerné. Dans la forme systémique, une simple biopsie rectale peut fournir le diagnostic histologique. Les dépôts amyloïdes se colorent en rouge et présentent une fluorescence verte en lumière polarisée. Pour évaluer l'étendue des lésions, on recourt de plus en plus à la scintigraphie après injection du composant amyloïde P sérique marqué à l'^{123}I.

Le tableau 15.14 énumère les caractéristiques de certains types d'amyloïdose systémique.

Le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer contient des dépôts amyloïdes localisés ; on en retrouve également dans les articulations des patients soumis à un traitement prolongé par dialyse.

Médicaments

Antidiabétiques oraux

Metformine

Mode d'action

La metformine active l'AMP-kinase, qui est impliquée dans le métabolisme du transporteur membranaire du glucose, GLUT4, et dans l'oxydation

Tableau 15.14. Classification des types les plus communs d'amyloïde et d'amyloïdose

Type	Précurseur de la protéine fibrillaire	Syndrome clinique
AL	Chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales	Association à un myélome, à la macroglobulinémie de Waldenström et aux lymphomes non hodgkiniens. Se présente par une insuffisance cardiaque, un syndrome néphrotique, un syndrome du canal carpien et une macroglossie (grosse langue)
ATTR (familiale)	Transthyrétine anormale (protéine porteuse plasmatique)	Neuropathie et cardiomyopathie
AA	Protéine A (protéine de phase aiguë), un précurseur sérique de l'amyloïde A	Se développe en cas d'infection chronique (par exemple tuberculose), d'inflammation (arthrite rhumatoïde) et de cancer (par exemple maladie de Hodgkin). Caractéristiques : hépatosplénomégalie et protéinurie

des acides gras. Elle augmente le transport du glucose dans les cellules, diminue la gluconéogenèse hépatique et augmente la sensibilité à l'insuline.

Indications

Médicament de premier choix chez les patients en surpoids chez qui un régime sévère n'a pas réussi à contrôler le diabète. Il est également utilisé en combinaison avec les sulfonylurées, le pioglitazone, le répaglinide, le natéglinide ou l'insuline, si le diabète est mal contrôlé par la metformine seule. Il permet également d'améliorer la fertilité et la réduction du poids chez les patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques.

Préparations et posologie

Comprimés : 500 mg, 850 mg.

500 mg une fois par jour au début, puis adapter à la hausse par paliers hebdomadaires jusqu'à trois fois par jour avec les repas, ou 850 mg toutes les 12 heures; maximum 3 g par jour en doses fractionnées.

Effets secondaires

Anorexie, nausées, vomissements, diarrhée (généralement transitoires), douleurs abdominales, goût métallique, rarement acidose lactique de type B (non hypoxique) (mortalité de 30–50 %), carence en B_{12} (diminution de l'absorption). Généralement, la metformine ne cause pas d'hypoglycémie.

Précautions/contre-indications

Contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m^2) en raison du risque accru d'acidose lactique. Arrêter le médicament en cas d'hypoxie tissulaire probable (par exemple sepsis, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, insuffisance hépatique); en cas de radiographie avec un produit de contraste contenant de l'iode (ne pas reprendre le traitement avant le retour de la fonction rénale à la normale); en cas d'anesthésie générale (suspendre la metformine 2 jours avant l'intervention et la reprendre lorsque la fonction rénale est redevenue normale).

Sulfonylurées

Mode d'action

Les sulfonylurées augmentent la sécrétion d'insuline.

Indications

Les patients atteints de diabète de type 2 qui ne sont pas en surpoids ou chez qui la metformine est contre-indiquée ou non tolérée.

Préparations et posologie

Plusieurs sulfonylurées sont disponibles, et le choix est déterminé par les effets indésirables et la durée d'action ainsi que l'âge du patient et sa fonction rénale. Le glibenclamide exerce une action prolongée, ce qui augmente le risque d'hypoglycémie; il doit être évité chez les personnes âgées. L'action du gliclazide et du tolbutamide est plus courte et ils constituent un meilleur choix.

Glibenclamide

Comprimés : 2,5 mg, 5 mg.

Au début, 5 mg par jour pendant ou immédiatement après le petit déjeuner; ajuster selon la réponse, maximum 15 mg par jour.

Tolbutamide

Comprimés : 500 mg.

De 0,5 à 1,5 g (maximum 2 g) par jour en doses fractionnées, pendant ou immédiatement après le petit déjeuner.

Gliclazide

Comprimés : 80 mg.

Au début 40–80 mg par jour, ajusté en fonction de la réponse, allant jusqu'à 160 mg en dose unique ou 320 mg par jour en doses fractionnées.

Effets secondaires

Les effets secondaires sont généralement bénins et peu fréquents et comprennent des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée et constipation. Ils peuvent favoriser la prise de poids. L'hypoglycémie induite par une sulfonylurée peut persister plusieurs heures et doit toujours être traitée à l'hôpital. Parfois, il peut survenir un ictère cholestatique, une hépatite, une réaction allergique cutanée ou un trouble sanguin.

Précautions/contre-indications

Utiliser la forme à action brève dans l'insuffisance rénale. Éviter les sulfonylurées en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, et dans la porphyrie. Les sulfonylurées sont contre-indiquées au cours de l'allaitement au sein, et doivent être remplacées par l'insuline durant la grossesse.

Traitement de l'hypoglycémie

Commencer par faire boire 10–20 g de glucose (2–4 cuillérées de sucre, 3–6 morceaux de sucre, 50–100 ml de boisson pétillante). Si le sucre ne peut être administré par voie orale, par exemple si le patient est inconscient, du glucose ou du glucagon peut être injecté.

Glucagon

Mode d'action

Le glucagon mobilise le glycogène stocké dans le foie.

Indications

Hypoglycémie aiguë où le glucose ne peut être administré par voie orale ou intraveineuse.

Préparations et posologie

Glucagon GlucaGen® Hypokit

1 flacon de 1 mg avec seringue préremplie d'eau pour injection.

Injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse de 1 mg.

Effets secondaires

Nausées, vomissements, douleurs abdominales, hypokaliémie, hypotension, réactions d'hypersensibilité.

Précautions/contre-indications

Phéochromocytome.

Hypolipémiants

Statines

Mode d'action

Les statines inhibent la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase, enzyme limitante impliquée dans la synthèse du cholestérol. Pour la réduction du LDL-cholestérol, elles sont plus efficaces que les autres classes de médicaments mais, pour la réduction des triglycérides, elles le sont moins que les fibrates.

Indications

Prévention secondaire des accidents coronariens et cardiovasculaires chez les patients ayant des antécédents d'angor ou d'infarctus du myocarde, de maladie artérielle périphérique, d'accident vasculaire cérébral non hémorragique, d'accident ischémique transitoire. *Prévention primaire* des accidents coronariens chez les patients à risque accru de maladie coronarienne, comme les dyslipidémies héréditaires ou un risque cardiovasculaire de 20 % à 10 ans ou plus, estimé sur la base d'échelles de risque établies à partir de divers paramètres. L'une des plus utilisées en Europe est le SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*).

Préparations et posologie

Atorvastatine

Lipitor® comprimés : 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg.

10 mg une fois par jour, le soir, à augmenter à intervalles d'au moins 4 semaines à 40 mg une fois par jour. Maximum 80 mg par jour.

Simvastatine

Comprimés : 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg.

10 mg le soir, à augmenter à intervalles d'au moins 4 semaines jusqu'à 80 mg le soir.

Effets secondaires

Myopathie/myosite réversible – demander aux patients de signaler toute douleur musculaire inexpliquée ; mesurer la créatine kinase (CK) sérique et arrêter la statine, si la CK > 5 × la limite supérieure de la normale. Diagnostiquer une rhabdomyolyse, si CK > 10 × la limite supérieure de la normale. Dans ce cas, vérifier la créatinine sérique (il y a peut-être une atteinte rénale aiguë) et la myoglobine urinaire. Biochimie hépatique altérée – la biochimie hépatique doit être contrôlée avant et dans les 3 mois et après 12 mois de traitement, à moins que des signes ou symptômes évocateurs d'hépatotoxicité n'apparaissent plus tôt. Arrêter le traitement si la concentration sérique des transaminases dépasse de manière persistante 3 fois la limite supérieure de la norme. Effets gastro-intestinaux, notamment douleurs abdominales, diarrhées, flatulences et vomissements.

Précautions/contre-indications

Les statines sont contre-indiquées dans les maladies aiguës du foie (hépatite virale aiguë, hépatite alcoolique) en cas de grossesse (contraception adéquate pendant le traitement et 1 mois après), d'allaitement maternel ainsi qu'en cas d'antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires. Le risque de myosite et de rhabdomyolyse augmente si les statines sont prises avec un fibrate, l'ézétimibe, la ciclosporine, la digoxine, la warfarine, l'érythromycine ou le kétoconazole.

This page intentionally left blank

Maladies des organes des sens

CHAPITRE 16

De nombreuses affections des yeux, des oreilles, du nez et de la gorge relèvent de services spécialisés. Aussi, le présent chapitre ne décrira que les maladies les plus fréquentes ou celles qui requièrent l'intervention urgente d'un spécialiste.

Oreille

La figure 16.1 illustre l'anatomie et résume la physiologie de l'audition.

Surdité

La perte auditive touche beaucoup de personnes, au moins de manière temporaire. Elle peut survenir, par exemple, au cours d'un voyage en avion ou d'une infection de l'oreille, et dès lors être brève. En revanche, elle sera permanente lorsqu'elle relève d'un processus neurosensoriel, comme c'est souvent le cas au cours du vieillissement. La surdité peut être causée par un trouble soit de la conduction, soit d'ordre neurosensoriel. Les tests de Rinne et de Weber permettent la différenciation de ces deux mécanismes (voir ci-dessous). La surdité de transmission est due à une anomalie de l'oreille externe ou moyenne, dont la cause peut être identifiée au moyen d'un otoscope ; il montrera, par exemple, un bouchon de cérumen ou un corps étranger dans le conduit auditif externe, ou des anomalies du tympan comme une perforation ou une perte du reflet lumineux. La surdité de perception est due à un trouble de l'oreille interne, de la cochlée ou du nerf cochléaire (tableau 16.1).

Une oreille qui entend normalement devrait être plus sensible à la conduction aérienne qu'à la conduction osseuse. Le test de Rinne permet cette comparaison ; un diapason de 512 Hz est placé sur l'os mastoïde, derrière l'oreille, (conduction osseuse) ou est maintenu à côté de l'oreille (conduction aérienne). Le test est normal (positif) lorsque le son est mieux perçu par transmission aérienne que par transmission osseuse ; dans le cas contraire, le résultat est dit négatif. Dans le test de Weber, la poignée du diapason est placée sur l'arête du nez et le patient doit dire si le son est plus fort dans une oreille ou l'autre. Chez les patients avec une audition normale, le son aura la même intensité des deux côtés, mais ce sera également le cas lors d'une perte auditive symétrique.

Vertige

L'appareil vestibulaire de l'oreille interne comprend deux composants : les canaux semi-circulaires, qui détectent les mouvements de rotation, et les otolithes (utricule et saccule), qui détectent les accélérations linéaires. Ces organes transmettent, par la partie vestibulaire du 8e nerf crânien, des informations au tronc cérébral et au cervelet sur la position statique et la rotation de la tête. Le vertige est une illusion qui donne l'impression que les objets environnants sont pris d'un mouvement linéaire ou rotatoire. La cause peut être une lésion périphérique, de l'appareil vestibulaire ou du nerf correspondant, ou une lésion centrale, du tronc cérébral ou du cervelet.

- Le *vertige positionnel paroxystique bénin* représente environ la moitié des cas de dysfonction

L'essentiel pour la médecine générale
© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

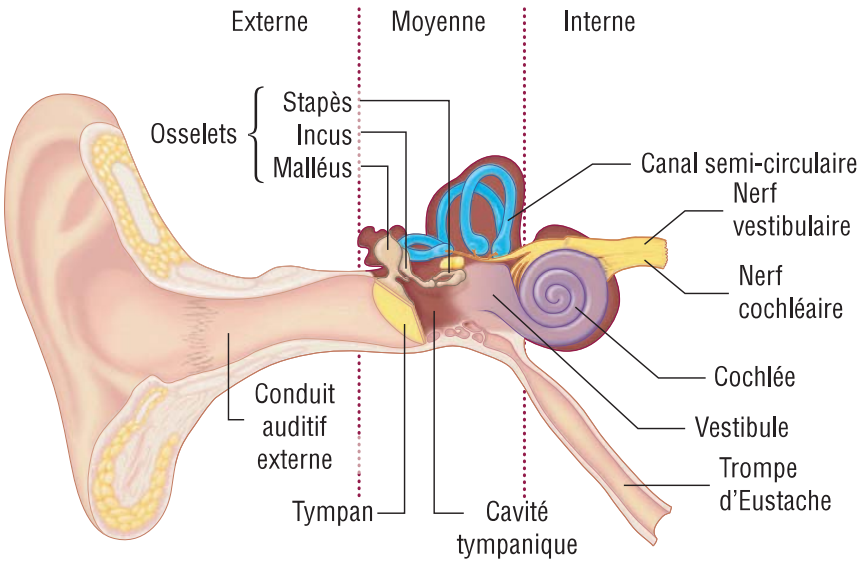


Figure. 16.1. Anatomie et physiologie de l'oreille.
Les ondes sonores parviennent à la cochlée, remplie de liquide, en passant par le conduit auditif externe, le tympan et les osselets (stapès, incus, malléus). Les cellules ciliées de la membrane basilaire de la cochlée détectent les vibrations et les transforment en impulsions nerveuses ; celles-ci sont transmises par le nerf cochléaire (partie du 8e nerf crânien, vestibulocochléaire) dans le noyau cochléaire présent dans le tronc cérébral et, de là, vers les noyaux olivaires supérieurs. Les canaux semi-circulaires sont sensibles aux diverses positions corporelles et transmettent leurs informations par le nerf vestibulaire. L'oreille moyenne, normalement remplie d'air, communique avec les cellules mastoïdiennes situées au-dessus d'elle, et avec le nasopharynx par la trompe d'Eustache. Celle-ci fonctionne comme une valve qui égalise les pressions des deux côtés du tympan ; elle s'ouvre durant une fraction de seconde à la déglutition ou au bâillement. Tout ce qui interfère avec cette ouverture et cette fermeture périodiques ou qui obstrue la trompe d'Eustache peut entraîner une déficience auditive ou d'autres symptômes auditifs.

vestibulaire périphérique. Des débris calciques dans l'un des canaux semi-circulaires provoquent des épisodes récurrents de vertiges qui durent de quelques secondes à quelques minutes. Les épisodes sont déclenchés par des mouvements particuliers de la tête, par exemple se retourner dans le lit ou redresser le buste. Les causes sous-jacentes sont bénignes et le trouble peut disparaître spontanément (par certains mouvements de la tête, il est possible de déplacer les particules minérales et de rétablir la circulation liquidienne dans le canal semi-circulaire bloqué [NdT]).

- *Névrite vestibulaire.* On présume qu'elle est causée par une infection virale du labyrinthe. Des vertiges et du nystagmus se manifestent soudainement et si fort qu'ils peuvent entraîner des vomissements, mais l'audition reste intacte. L'attaque dure plusieurs jours ou semaines. Le traitement est symptomatique et à base de sédatifs vestibulaires (par exemple prochlorpérazine).
- La *maladie de Ménière* est due à une accumulation de liquide endolymphatique dans l'oreille interne. Elle est caractérisée par des épisodes récurrents de vertige pouvant durer de 30 minutes à quelques heures. Elle est associée à une sensation de plénitude de l'oreille, à une perte auditive neurosensorielle, à des acouphènes et à des vomissements. Le traitement consiste en sédatifs vestibulaires, par exemple cinnarizine au cours de la phase aiguë, en un régime pauvre en sel, en la prise de bétahistine et en l'abstention de caféine.
- Les *causes centrales* des vertiges sont souvent vasculaires. La sclérose en plaques peut également en provoquer ainsi que certains médicaments, par exemple des anticonvulsivants et des hypnotiques, ou l'alcool.

Infections de l'oreille

L'otite externe est une infection diffuse (bactérienne, virale ou fongique) de la peau du

Tableau 16.1. Causes de surdité

Conduction de perception *Rinne négatif* *Weber – son entendu plus fort du côté affecté*	**Neurosensoriel** *Rinne positif* *Weber – son entendu plus fort dans l'oreille normale*
Atrésie congénitale	**Oreille interne**
	Âge avancé
Conduit auditif externe	Traumatisme acoustique professionnel
Bouchon de cérumen	Maladie de Ménière
Corps étranger	Médicaments (gentamycine, furosémide)
Otite externe	**Lésions du 8e nerf crânien**
Suppuration chronique	Neurinome acoustique
Tympan	Traumatisme crânien
Perforation ou traumatisme	Lésions inflammatoires : méningite tuberculeuse sarcoïdose neurosyphilis méningite carcinomateuse
Oreille moyenne	
Otosclérose	
Lésions des osselets	
Otite moyenne	
	Lésions du tronc cérébral (rare)
	Sclérose en plaques
	Infarcissement

conduit auditif. La douleur est intense et l'examen otoscopique montre des sécrétions, des squames, parfois du pus et un gonflement. Le traitement est essentiellement local, à base de gouttes ou de pommade contenant un antibiotique et un corticoïde. L'otite moyenne est une inflammation de l'oreille moyenne, généralement due à une infection virale. La forte douleur s'accompagne d'une diminution de l'audition et, si le tympan est perforé, on peut remarquer un écoulement muqueux. Un traitement antibiotique, l'amoxicilline, 1 g toutes les 8 heures pendant 5 jours, est indiqué en cas de manifestations systémiques ou si aucun soulagement n'est survenu après 72 heures. Un gonflement et une sensibilité à hauteur de l'os mastoïde sont des signes de mastoïdite, qui constitue une urgence et requiert une consultation ORL immédiate.

Nez et cavité nasale

La cavité nasale, qui s'étend du nez au pharynx, est divisée par une cloison médiane formée d'os et de cartilage (fig. 16.2), ses parois étant, en haut, l'os nasal, en bas, le palais et, latéralement, le maxillaire. Les sinus paranasaux (frontal, ethmoïdal, sphénoïdal, maxillaire) sont connectés à la cavité nasale par de petits orifices appelés ostiums. La cavité nasale est richement vascularisée par des ramifications des carotides interne et externe, qui s'anastomosent sur le septum nasal antérieur (aire de Little).

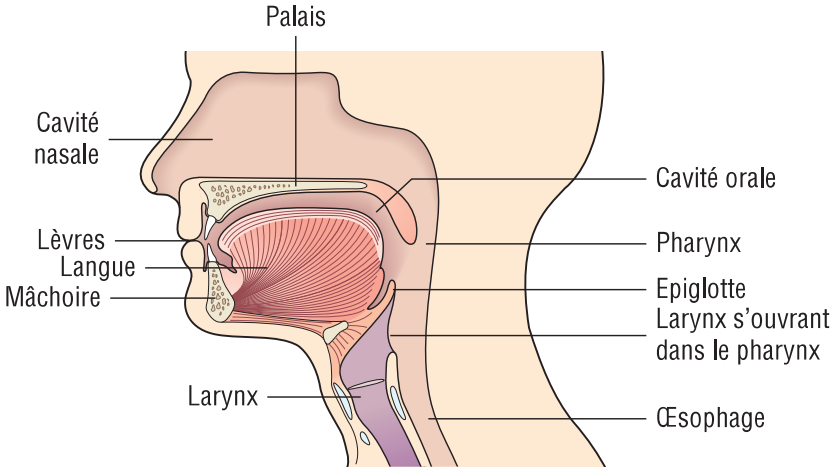


Figure. 16.2. Cavité nasale.

Les fonctions du nez sont de faciliter :

- l'odorat via l'épithélium olfactif couvrant la paroi nasale supérieure et le premier nerf crânien ;
- la respiration par humidification, réchauffement et filtrage de l'air inspiré.

Les affections nasales courantes sont les suivantes : épistaxis, obstruction nasale, rhinite (voir chap. 11), sinusite et les suites d'une fracture nasale.

Épistaxis (saignements de nez)

Une épistaxis peut être causée par des facteurs locaux ou systémiques. Voici la liste des premiers : traumatisme, fracture du nez, chirurgie, corticoïdes intranasaux, tumeurs du nez, des sinus ou du nasopharynx. Parmi les seconds, on trouve les troubles de coagulation, éventuellement dus à des anticoagulants, l'hypertension ou la télangiectasie hémorragique familiale. L'aire de Little est le site de saignement habituel. En cas de saignements difficilement contrôlables (une minorité de patients) ou si une coagulopathie est suspectée, il faut demander un hémogramme complet avec des tests de coagulation et les tests de compatibilité sanguine en vue d'une éventuelle transfusion et, si nécessaire, mettre en place une perfusion intraveineuse. Le traitement initial chez des patients stables est de pencher le patient vers l'avant et de comprimer l'aile du nez contre la cloison durant au moins 10 minutes. L'application topique d'un vasoconstricteur, comme l'adrénaline 1/10000, peut être nécessaire pour contrôler le saignement et localiser l'origine avant la cautérisation électrique ou chimique du vaisseau qui saigne. En cas d'échec, on peut recourir au tamponnement par des éponges nasales ou un ballonnet gonflable. Une hémorragie nasale postérieure est souvent plus grave et nécessite, après tamponnement, une hospitalisation et l'intervention de l'équipe des spécialistes ORL.

Sinusite

En raison de l'œdème de la muqueuse qui bouche l'ostium, une rhinite allergique ou une infection des voies respiratoires supérieures peut se compliquer d'infection des sinus paranasaux, les agents infectieux les plus souvent en cause étant *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae*. Les symptômes sont des céphalées frontales, des douleurs faciales avec sensibilité au toucher et un écoulement nasal. Le diagnostic est clinique et le traitement est à base d'antibiotiques à large spectre (par exemple co-amoxiclav), de corticoïdes topiques (par exemple le propionate de fluticasone en vaporisateur nasal pour réduire l'œdème des muqueuses) et d'inhalations. Les complications rares sont la formation d'un abcès local ou cérébral. L'imagerie des sinus par TDM ou IRM est indiquée en cas de suspicion d'abcès, de sinusite aiguë récurrente (> 4 épisodes par an) ou chronique (symptômes > 3 mois).

Gorge

Enrouement (dysphonie)

Une voix rauque est le plus souvent due à une pathologie du larynx : inflammation des cordes vocales, nodules sur les cordes vocales ou œdème de Reinke, qui est une accumulation de liquide dans la couche sous-épithéliale des cordes vocales. Ce syndrome se développe à la suite d'une irritation des cordes par le tabagisme, un usage excessif de la voix, des reflux acides ou, rarement, une hypothyroïdie. Si la voix devient soudainement rauque, surtout chez un fumeur, il faut consulter immédiatement un chirurgien ORL. L'enrouement peut être dû à la paralysie de la corde vocale gauche à la suite d'une affection médiastinale, par exemple un carcinome bronchique ou un carcinome du larynx.

Stridor

Le stridor ou respiration bruyante peut être inspiratoire, à la suite d'un collapsus des voies aériennes extrathoraciques, ou expiratoire si c'est la trachée intrathoracique ou des bronches qui sont obstruées. Il s'agit d'une urgence médicale pouvant requérir l'intervention immédiate d'un chirurgien ORL et d'un anesthésiste expérimenté. Les causes de stridor sont : l'inhalation d'un corps étranger (cause soudaine d'un stridor inspiratoire), des infections (épiglottite, diphtérie, amygdalite), une tumeur de la trachée ou du larynx et des traumatismes. Si une infection est suspectée, l'examen de l'oropharynx ne devrait être entrepris que dans une zone où une intubation immédiate peut être pratiquée. Un stridor, quelle qu'en soit la cause, peut être une indication d'intubation ou de trachéotomie.

Mal de gorge

La plupart des maux de gorge sont d'origine virale et guérissent spontanément. En cas d'infection bactérienne, c'est un streptocoque β-hémolytique de groupe A qui est le plus souvent en cause. Des manifestations systémiques, de cellulite ou d'abcès amygdalien, des antécédents de cardiopathie valvulaire ou un risque accru d'infection aiguë lié à une immunodéficience ou à une mucoviscidose justifient évidemment un traitement antibiotique : 500 mg de phénoxyméthylpénicilline toutes les 6 heures pendant 10 jours. Des difficultés respiratoires ou un stridor requièrent une hospitalisation urgente. La mononucléose infectieuse se manifeste par un fort mal de gorge avec exsudat et des adénopathies cervicales antérieures (voir chap. 2). Les infections fongiques, habituellement une candidose, sont rares et peuvent constituer un signe d'immunodépression ou de diabète méconnu.

Yeux

La figure 16.3 illustre l'anatomie et la physiologie de l'œil.

Yeux rouges

De nombreux patients avec un œil rouge ont une simple affection bénigne (tableau 16.2). Toutefois, d'autres affections peuvent rapidement conduire à une perte de vision pouvant être permanente ; ces patients doivent donc être adressés d'urgence (c'est-à-dire le jour même) à un spécialiste (tableau 16.3), qui pourra alors effectuer un examen à la lampe à fente et mesurer la pression intraoculaire. La prise en charge d'un patient se présentant avec un œil rouge après un traumatisme ou la présence d'un corps étranger sort des objectifs de ce chapitre et ne sera pas envisagée.

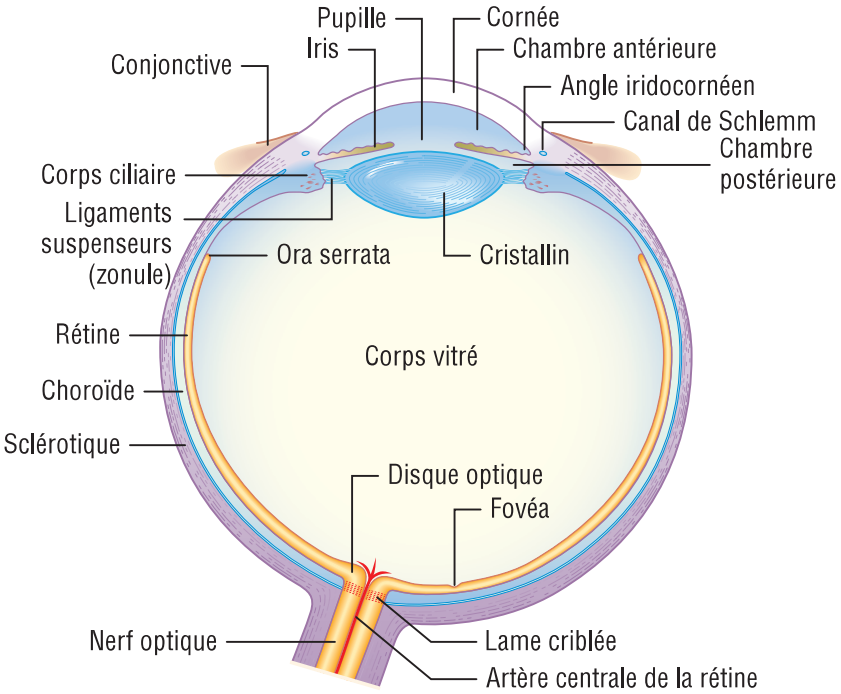


Figure. 16.3. Anatomie et physiologie de l'œil.
Sclérotique - épaisse membrane protectrice formant la couche extérieure du globe oculaire (le blanc de l'œil).
Cornée - partie antérieure transparente du revêtement extérieur de l'œil ; en forme de dôme, elle est en continuité avec la sclérotique ; elle assure la majeure partie de la réfraction oculaire.
Conjonctive - membrane muqueuse, richement vascularisée, couvrant la surface antérieure de la sclérotique et réfléchie sur la face inférieure des paupières supérieures et inférieures.
Chambre antérieure - contient l'humeur aqueuse (produite par le corps ciliaire et drainée par le canal de Schlemm) ; elle fournit les nutriments et l'oxygène à la cornée.
Iris - partie colorée de l'œil ; des muscles adaptent la taille de la pupille et contrôlent ainsi la quantité de lumière entrant dans l'œil.
Cristallin - structure transparente biconvexe ; change de forme pour modifier le pouvoir de réfraction oculaire.
Rétine - contient deux types de photorécepteurs, les cônes et bâtonnets. Les cônes permettent la vision des couleurs et sont confinés à la tache centrale, jaunâtre, appelée *macula*. La *fovéa* se trouve au centre de cette région.

Tableau 16.2. Causes d'œil rouge ne nécessitant pas l'intervention urgente d'un spécialiste

	Causes	Antécédents	Acuité/pupille/cornée	Site de la rougeur
Conjonctivite	Bactérienne, virale, allergique, chlamydienne	Souvent bilatérale, démangeaisons, sensation de grains de sable. Écoulement purulent en cas d'infection bactérienne	Normales	Rougeur diffuse (conjonctivale) de la surface oculaire
Hémorragie sous-conjonctivale	Sang entre la sclérotique et la conjonctive	Peut être causé par le frottement des yeux, par une forte toux, rarement par une hypertension artérielle ou des troubles de coagulation	Normales	Zone diffuse de sang rouge vif sous la conjonctive d'un œil
Episclérite	Inflammation de l'épisclère (membrane mince couvrant la sclérotique)	Irritation et rougeur oculaires modérées	Normales	Injection diffuse ou localisée de la conjonctive

Sauf si les symptômes persistent depuis plus de 2 semaines ou si le patient se plaint de douleur oculaire ou d'une diminution de la vision, une conjonctivite ne justifie généralement pas le recours à un spécialiste. La conjonctivite bactérienne est traitée par des applications locales d'un antibiotique à large spectre, comme le chloramphénicol. Des écouvillonnages conjonctivaux en vue d'une coloration de Gram sont nécessaires en cas d'échec du traitement ou si l'on soupçonne une conjonctivite gonococcique, caractérisée par une apparition rapide des symptômes, des écoulements abondants, un chémosis et un œdème palpébral. La conjonctivite virale guérit habituellement spontanément. Tant que l'œil reste rouge, le patient est très contagieux ; une hygiène stricte et l'usage de serviettes de toilette individuelles est indispensable afin de protéger les autres membres de la famille.

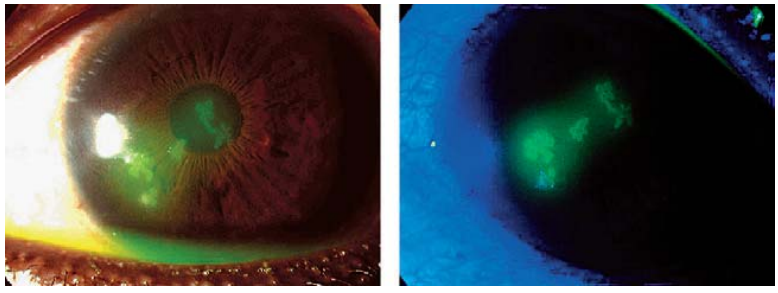
Perte visuelle

Tout patient atteint d'une perte visuelle inexpliquée doit être envoyé chez un ophtalmologue. Les antécédents détermineront si la perte visuelle est transitoire ou persistante. Un brouillage temporaire de la vue d'un ou des deux yeux ou l'apparition de lignes en zigzag est le plus souvent dû à une migraine (voir chap. 17). Cependant, ces symptômes peuvent également survenir en cas de lésion vasculaire cérébrale ou de tumeur et ne devraient pas être attribués automatiquement à la migraine, sauf si l'on a relevé des antécédents typiques de migraine ou si le patient a moins de 50 ans et n'a pas d'autres symptômes ou de signes neurologiques. Une perte visuelle temporaire grave (amaurose fugace) est due à un manque temporaire d'apport sanguin à la rétine ou au cortex visuel à la suite d'un accident ischémique transitoire ou d'une artérite temporale (voir chap. 17). Une évaluation et un traitement d'urgence sont nécessaires car l'amaurose fugace est un signe de cécité ou d'AVC imminent. Il est rare qu'un œdème papillaire dû à une augmentation de la pression intracrânienne provoque une perte transitoire (durant quelques secondes) de la vision d'un ou des deux yeux.

Toute perte visuelle soudaine et grave constitue une indication de recours à un ophtalmologue (tableau 16.4). En cas d'occlusion de l'artère centrale de la rétine, c'est dans l'heure que le patient doit être admis dans un centre spécialisé. Une uvéite aiguë, un glaucome aigu et une kératite se manifestent par la combinaison d'un œil rouge (voir ci-dessus) et

Tableau 16.3. Causes d'œil rouge nécessitant de toute urgence (le jour même) l'intervention d'un ophtalmologue

	Causes	Antécédents	Acuité visuelle	Site de la rougeur	Pupille	Cornée
Kératite (inflammation de la cornée)	Infections, auto-immunes, kératopathie d'exposition ou liée à des lentilles de contact	Douleur, sensation de corps étranger, vision trouble, photophobie	Réduite	Injection ciliaire – rougeur maximale au pourtour de la cornée	Normale	Ulcération cornéenne. Des gouttes de fluorescéine la rendent plus visible en lumière bleue (fig. 16.4)
Glaucome aigu	Montée soudaine de la pression intraoculaire due à une diminution du drainage de l'humeur aqueuse	Douleur oculaire forte et soudaine, vision floue, « halos » de type arc en ciel autour des lumières ± nausées et vomissements	Réduite	Diffuse	Fixe et semi-dilatée	Trouble
Uvéite antérieure (iritis)	Maladies auto-immunes, parfois infectieuses	Douleur oculaire, vision floue, photophobie	Normale ou réduite	Injection ciliaire	Petite et fixe	Normale
Sclérite	Souvent vasculite sous-jacente	Douleur oculaire modérée ou forte	Normale ou réduite	Diffuse ou localisée	Normale	Normale
Endophtalmie	Infection du globe après chirurgie oculaire, blessure ou propagation sanguine	Vision floue, douleur oculaire, photophobie, corps flottants	Réduite	Diffuse ou localisée	Petite et fixe	Trouble



(A) (B)

Figure. 16.4. Ulcères dendritiques cornéens.
(**A**) Coloration à la fluorescéine. (**B**) Coloration à la fluorescéine avec examen en lumière bleue.

Tableau 16.4. Causes de perte visuelle soudaine ou rapidement progressive

	Antécédents	Acuité visuelle	Pupilles	Ophtalmoscopie
Décollement de la rétine aigu	Lumières clignotantes, corps flottants (noirs ou rouges), réduction du champ visuel (comme un rideau venant de la périphérie)	Généralement réduite avec champ visuel rétréci	Dans l'œil affecté, elles se dilatent en réaction à la lumière plutôt que de se contracter (déficit pupillaire afférent relatif [DPAR])	Reflet rouge anormal. La rétine décollée paraît grise et ridée. Un examen normal n'exclut pas le diagnostic
Occlusion d'une veine rétinienne	Perte de vision soudaine dans tout le champ visuel (veine centrale) ou en partie (branche de la veine rétinienne)	Réduite avec champ visuel rétréci	DPAR dans les cas graves	Hémorragies rétiniennes, veines rétiniennes dilatées et tortueuses, œdème maculaire, taches cotonneuses (fig. 16.5)
Occlusion d'une artère rétinienne	Perte visuelle soudaine indolore	Très réduite	DPAR	Rétine pâle avec une macula apparaissant comme une tache centrale rouge cerise
Neuropathie optique aiguë	Perte visuelle s'aggravant rapidement. Symptômes de la maladie sous-jacente (généralement sclérose en plaques, ischémie nerveuse due à l'athérosclérose)	Réduite	DPAR	Normale ou disque optique enflé
Hémorragie du vitré	Si saignement abondant, perte visuelle grave ; si léger à modéré, corps flottants	Normale ou réduite	Pas de DPAR	Reflet rouge diminué
Dégénérescence maculaire « humide » liée à l'âge	Se développe chez les personnes âgées. Distorsion subite (lignes droites semblent courbes, tache visuelle blanche centrale) ou vision floue	Diminution de l'acuité avec scotome central (la macula se trouve au centre de la rétine et la maladie provoque une tache centrale blanche à la campimétrie)	Habituellement, pas de DPAR	Œdème maculaire, (gonflement) et/ou hémorragies sous-rétiniennes et exsudats durs – dus aux néovaisseaux anormaux sous la macula avec fuite de liquide ou saignement

d'une perte visuelle soudaine ou rapidement progressive. L'encadré 16.1– Urgence résume les antécédents initiaux et les résultats des examens d'un patient victime d'une perte visuelle soudaine.

Parmi les causes de perte visuelle progressive, on trouve les affections suivantes : atrophie optique lentement progressive, glaucome chronique, cataracte, rétinopathie diabétique (voir chap. 15), dégénérescence maculaire et décollement chronique de la rétine. Dans les pays en développement, le trachome, dû à *Chlamydia trachomatis*, et l'onchocercose (cécité des rivières), due à *Onchocerca volvulus*, sont également responsables de perte visuelle.

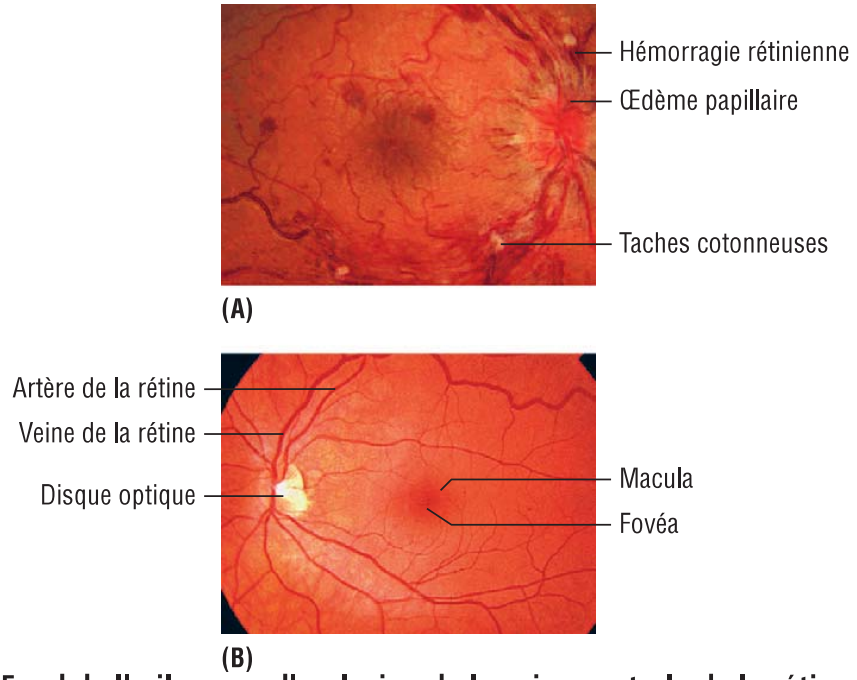
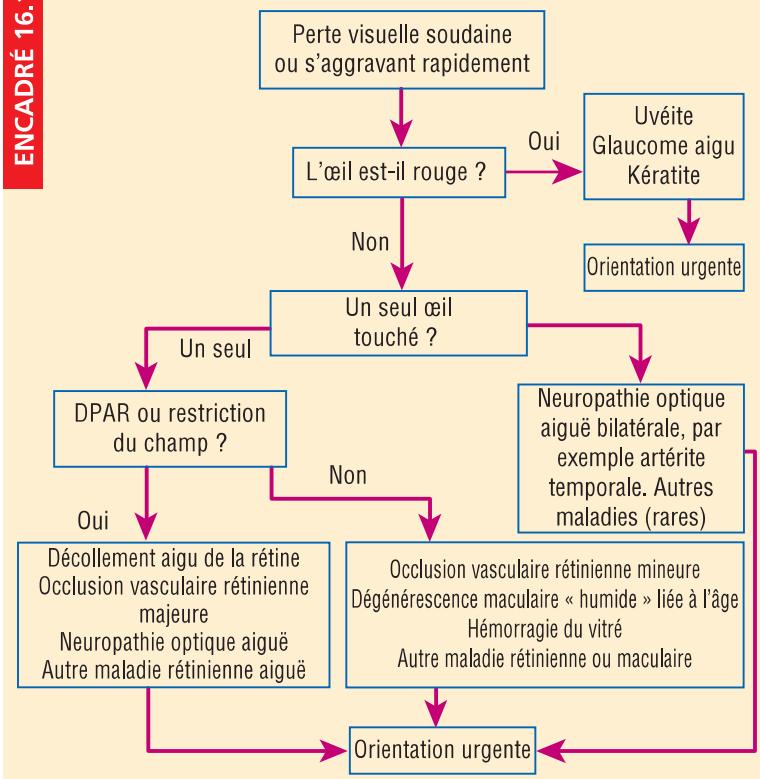


Figure. 16.5. **(A) Fond de l'œil en cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine, à comparer au fond d'œil normal (B).**

ENCADRÉ 16.1 – URGENCE

Antécédents initiaux et examen chez un patient atteint d'une perte visuelle soudaine



DPAR : déficit pupillaire afférent relatif.
D'après Pane A, Simcock P (2005) *Practical Ophthalmology.* Édimbourg, Elsevier Churchill Livingstone.

This page intentionally left blank

Neurologie

CHAPITRE 17

Symptômes neurologiques fréquents

Maux de tête

Le mal de tête est une plainte fréquente, mais en général il n'est pas un signe de maladie grave. Chez la plupart des patients se plaignant de céphalée, aucun signe physique anormal n'est décelable et le diagnostic repose sur une anamnèse précise. Les causes peuvent être réparties en fonction de leur début et de leur évolution (tableau 17.1). Celles responsables d'une céphalée aiguë ou subaiguë sont toutes potentiellement graves et nécessitent des investigations et une évaluation urgentes. Une hémorragie méningée se manifeste par des maux de tête qui atteignent une intensité maximale en quelques secondes et sont décrits comme « pires que jamais » (voir plus loin). La raideur de nuque et le signe de Kernig indiquent une irritation méningée, déclenchée généralement par une méningite bactérienne ou virale, ou une hémorragie méningée, affections qui peuvent également s'accompagner de fièvre.

Chez les patients souffrant de céphalées chroniques ou récurrentes, les antécédents et l'examen physique constituent les moyens principaux permettant de distinguer les causes graves ou bénignes des maux de tête, la plupart étant des céphalées de tension (abordées plus loin) et ne nécessitant pas d'investigations approfondies. En revanche, si les symptômes s'aggravent progressivement ou deviennent chroniques tout en changeant de caractère, il faut envisager la possibilité d'une hypertension intracrânienne, par exemple en raison d'une lésion compressive, ce qui nécessite alors une imagerie cérébrale par TDM ou IRM. Le tableau 17.2 énumère les autres caractéristiques suggestives d'un risque plus élevé de pathologie grave, constituant ainsi des indications pour l'imagerie. Un mal de tête avec des douleurs généralisées chez une personne âgée suggère une artérite à cellules géantes, qui nécessite un traitement urgent par des corticoïdes afin de prévenir la cécité.

Étourdissements, évanouissements et tendances syncopales

Des épisodes de perturbation transitoire de la conscience sont fréquents (tableau 17.3). Souvent, les antécédents médicaux suffisent à différencier une crise d'épilepsie des autres troubles. Le récit d'un témoin oculaire est particulièrement utile. Il faut pouvoir reconnaître une éventuelle *narcolepsie*, une maladie rare caractérisée par un besoin de sommeil irrésistible dans des circonstances inappropriées, et la *cataplexie*, une affection du même type, mais dans laquelle les membres inférieurs perdent soudainement leur tonus et se dérobent, la conscience étant préservée. Les crises sont déclenchées par une forte émotion ou un événement survenant par surprise.

Étourdissements et syncopes

Une *syncope* est une perte de conscience de courte durée (généralement 20 à 30 secondes) provoquée par une réduction globale du débit sanguin cérébral. Habituellement, la récupération est rapide et complète. La syncope est un symptôme plutôt qu'une maladie. Elle peut être causée par plusieurs

L'essentiel pour la médecine générale
© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Tableau 17.1. Causes de céphalée

Aiguë et forte (début en quelques minutes ou heures)
Hémorragie intracrânienne
Thrombose veineuse cérébrale
Dissection d'une artère carotide ou vertébrobasilaire
Méningite
Blessure à la tête
Migraine
Médicaments, par exemple trinitrine
Alcool
Infections, par exemple le paludisme
Subaiguë (début prenant des jours à plusieurs semaines)
Masse intracrânienne
Encéphalite
Méningite
Artérite à cellules géantes
Sinusite
Glaucome aigu
Hypertension maligne
Récurrente/chronique
Migraine
Céphalée de tension
Sinusite
Céphalée de Horton ou céphalée en grappe
Hémicrânie paroxystique
Consommation excessive de médicament
Masse intracrânienne

Tableau 17.2. Indications d'imagerie cérébrale chez les patients souffrant de céphalée

Apparition soudaine
Céphalée nouvelle chez un patient de plus de 50 ans
Signes neurologiques anormaux
Céphalée changeant avec la posture (peut indiquer une augmentation de la PIC)
Céphalée aggravée par la toux, les éternuements, la flexion du tronc, l'effort (peut indiquer une augmentation de la PIC)
Fièvre
Antécédents d'infection par le VIH
Antécédents de cancer

PIC : pression intracrânienne.

affections sous-jacentes (tableau 17.3) et est souvent confondue avec l'épilepsie.

Un *étourdissement* précède la syncope, et représente une forme incomplète dans laquelle la perfusion cérébrale n'a pas diminué suffisamment pour provoquer une perte de conscience. L'étourdissement doit être différencié du *vertige* (voir chap. 16), qui est une illusion de déplacement, souvent rotatif, des objets environnants par rapport au corps ou inversement. Il résulte d'une maladie de l'oreille interne, du 8e nerf crânien ou de ses connexions centrales.

La cause la plus fréquente d'étourdissement est une syncope vasovagale (simple évanouissement), qui survient à la suite d'une bradycardie réflexe et d'une vasodilatation périphérique et splanchnique. La peur, la douleur et une station debout prolongée en sont les principales causes. Un évanouissement ne survient presque jamais en position couchée. Il est généralement précédé de pâleur, nausées, sensations ébrieuses et transpiration. Une récupération rapide et l'absence de mouvements saccadés suggèrent qu'il s'agit d'un évanouissement et non de convulsions. Une syncope peut s'accompagner d'incontinence urinaire. Une perte de conscience due à une arythmie survient sans avertissement et même en position couchée. Une syncope peut survenir après la miction

Tableau 17.3. Causes courantes de perte de conscience et de chute chez l'adulte

Syncope – causes cardiopulmonaires
– Maladie cardiopulmonaire structurelle sous-jacente, par exemple sténose aortique, EP
– Arythmies
Syncope – causes vasculaires
Réflexe : vasovagal (simple évanouissement)
– Hypersensibilité du sinus carotidien
– Circonstancielle : toux, miction, après exercice
– Hypotension posturale (orthostatique) : dysautonomie, hypovolémie
Épilepsie
Hypoglycémie
Psychogène
– Attaques de panique
– Hyperventilation
– Narcolepsie et cataplexie

EP : embolie pulmonaire.

chez les hommes (en particulier la nuit), et quand une apnée ou une forte quinte de toux empêche le retour veineux dans le cœur. Les patients atteints de sténose aortique et de cardiomyopathie hypertrophique peuvent tomber en syncope au cours d'un exercice. La syncope vagale réflexe serait liée à une sensibilité excessive du sinus carotidien à une pression extérieure. Elle survient chez des patients âgés qui perdent conscience, par exemple lorsqu'ils tournent la tête, ce qui comprime légèrement le sinus. L'hypotension orthostatique se définit comme une chute de la pression artérielle (PA) systolique ≥ 20 mmHg dans les 3 minutes qui suivent le passage de la position couchée à la position debout. Elle peut être due à une altération des réflexes autonomes, comme cela se produit parfois chez une personne âgée, mais aussi en cas de neuropathie autonome et lors de la prise de certains médicaments (phénothiazines, antidépresseurs tricycliques).

Examens

Les antécédents et l'examen physique avec prise de la PA en décubitus et debout ainsi qu'un ECG à 12 dérivations fourniront un diagnostic dans la plupart des cas de perte transitoire de conscience. L'échocardiographie sert à l'identification des maladies cardiaques structurelles sous-jacentes. À moins que les symptômes ne soient fréquents, l'apport diagnostique de l'électrocardiographie ambulatoire (voir chap. 10) est faible. Chez les patients présentant des syncopes inexpliquées pour lesquelles des causes cardiaques ou épileptiques ont été exclues, le test de la table basculante (voir chap. 10) est indiqué. La pression artérielle, la fréquence cardiaque, les symptômes et l'ECG sont enregistrés durant 10 à 60 minutes après le redressement. Le test est considéré comme positif lorsqu'il reproduit les symptômes et provoque une hypotension.

Faiblesse

Les contractions des muscles squelettiques sont contrôlées par l'axe moteur du système nerveux central (fig. 17.1). La faiblesse musculaire se produit en raison d'un défaut ou d'une lésion à un ou plusieurs niveaux : cortex moteur, faisceaux corticospinaux (pyramidaux), cellules de la corne antérieure, racines nerveuses rachidiennes, nerfs périphériques, jonction neuromusculaire et fibres musculaires. Il est nécessaire de distinguer une faiblesse réelle de la « fatigue » ou de la « lenteur », comme dans la maladie de Parkinson. Le site de la lésion entraînant une faiblesse musculaire vraie est souvent identifiable par un examen neurologique approfondi. La répartition de la faiblesse, la présence ou l'absence de réflexes ostéotendineux, le réflexe cutané plantaire (tableau 17.4) et les déficits sensoriels sont tous utiles à la localisation de la lésion dans le système nerveux. Souvent, les lésions qui affectent des neurones moteurs supérieurs et des nerfs périphériques impliquent également le système sensoriel en raison de la proximité des nerfs sensoriels et moteurs dans ces structures.

Voies corticospinales (pyramidales)

Motoneurone supérieur

Les voies corticospinales proviennent de neurones du cortex moteur et se terminent dans les noyaux moteurs des nerfs crâniens et les cellules de la corne antérieure médullaire. Les voies se croisent dans la moelle et passent dans les moitiés controlatérales de la moelle épinière, constituant ainsi le faisceau pyramidal croisé (fig. 17.1), qui se connectent par synapse aux cellules de la corne antérieure. C'est ce que l'on appelle le système pyramidal, dont le fonctionnement est perturbé en cas de lésions des motoneurones supérieurs (MNS), ce qui se traduit par des signes cliniques caractéristiques (tableau 17.4). Pour l'identification de la maladie primaire, l'imagerie du système nerveux central et de la colonne vertébrale par IRM ou TDM sera nécessaire.

Deux tableaux cliniques caractéristiques font suite aux lésions touchant les MNS : l'hémiparésie et la paraparésie.

- L'hémiparésie, une faiblesse des membres d'un côté, est habituellement causée par une lésion dans le cerveau ou le tronc cérébral, par exemple un AVC.
- Une paraparésie (jambes faibles) est la conséquence de lésions bilatérales des voies corticospinales, touchant le plus souvent la moelle épinière en dessous de T1. Une tétraparésie ou quadriplégie (faiblesse des bras et des jambes) est due à une lésion haute de la moelle cervicale, le plus souvent à la suite d'un traumatisme. En cas d'atteinte de MNS médullaires, les troubles fonctionnels se

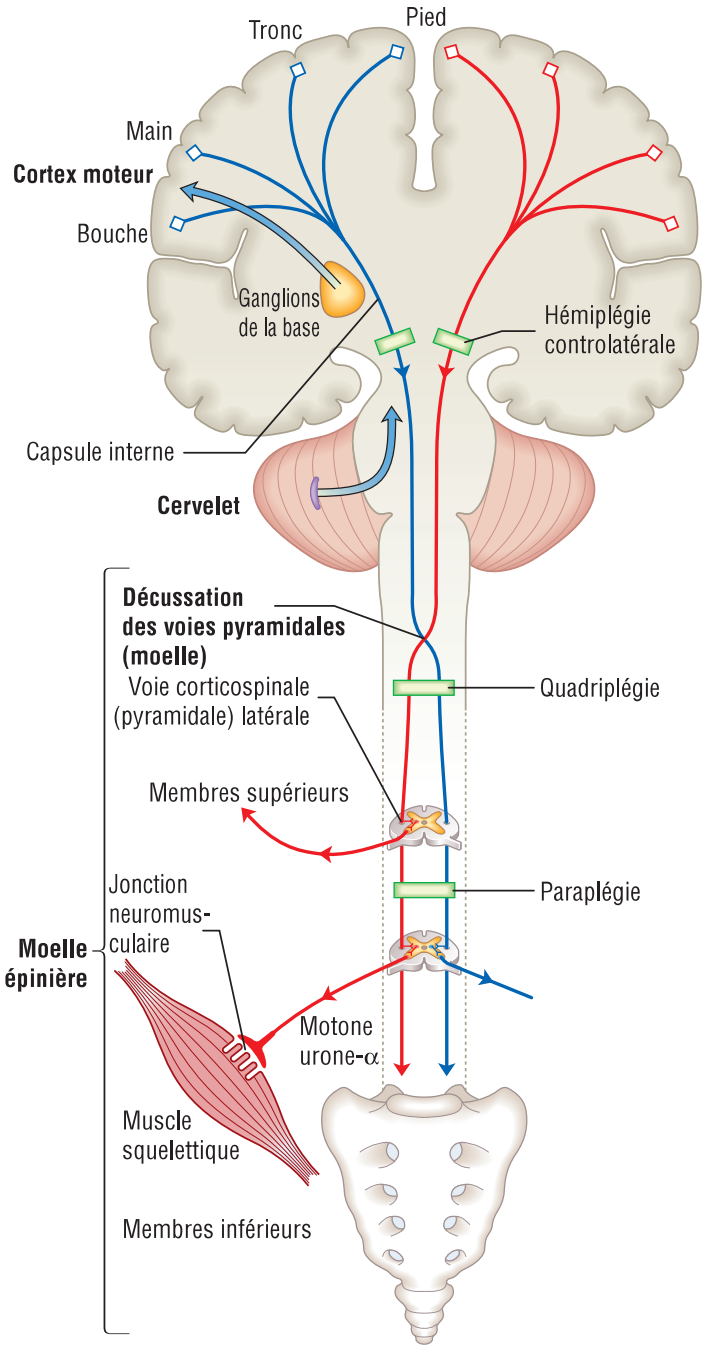


Figure 17.1. Faisceau pyramidal croisé avec représentation corticale des différentes parties du corps.

situent sous la lésion, alors que les manifestations cliniques des dommages occasionnés aux motoneurones inférieurs (MNI) se manifestent à hauteur de la lésion, la fonction des muscles situés plus haut étant préservée.

Motoneurone inférieur

La voie motrice des cellules de la corne antérieure ou des nerfs crâniens, constituée par les MNI, passe par un nerf périphérique et aboutit à la plaque motrice. Les signes physiques (tableau 17.4) suivent rapidement si un MNI est interrompu à n'importe quel point de son trajet. Une maladie musculaire peut donner un tableau clinique similaire, mais les réflexes sont généralement préservés.

Les lésions des MNI peuvent se situer aux niveaux suivants :

- corne antérieure, par exemple maladie du motoneurone, poliomyélite ;
- racine nerveuse, par exemple lésions discales cervicales et lombaires ;
- nerf périphérique, par exemple traumatisme, compression ou polynévrite.

Tableau 17.4. Comparaison des manifestations cliniques des lésions des motoneurones supérieurs et inférieurs

Lésion des motoneurones supérieurs*	Lésion des motoneurones inférieurs
Les signes sont du côté opposé à la lésion	Les signes sont du même côté que la lésion
Fasciculation absente	Fasciculation présente
Pas d'atrophie musculaire	Atrophie
Spasticité ± clonus	Hypotonie
Faiblesse principalement des extenseurs dans les bras et des fléchisseurs dans les jambes	
Réflexes tendineux exagérés	Perte des réflexes tendineux
Signe de Babinski	
Déviation de la main tendue (vers le bas, en dedans avec tendance à la pronation)	

Fasciculation : contractions visibles d'unités motrices isolées survenant par saccades.
* Une lésion aiguë de MNS se manifeste cependant par une faiblesse passagère flasque et une hyporéflexie.

La plus fréquente des maladies de la jonction neuromusculaire est la myasthénie, qui produit une faiblesse caractéristique des muscles squelettiques et est rarement associée à une atrophie. Les myopathies sont décrites plus loin dans ce chapitre. Une faiblesse des muscles proximaux, par exemple du quadriceps, est généralement observée dans diverses myopathies. Une augmentation des enzymes musculaires plasmatiques, comme la créatine kinase, est très évocatrice de maladies musculaires. Une biopsie musculaire peut être nécessaire pour déterminer le type précis de myopathie.

Engourdissement

Système sensoriel

Les nerfs périphériques transportent tous les types de sensations à partir des terminaisons nerveuses vers les ganglions de la racine dorsale et, de là, dans la moelle. Ensuite, les signaux montent vers le thalamus et le cortex cérébral par deux voies principales (fig. 17.2) :

- les cordons postérieurs, par où passent les sensations de vibrations, de position des articulations (proprioception), de discrimination entre deux points et du toucher léger. Ces fibres montent sans se croiser aux noyaux gracile et cunéiforme dans le bulbe rachidien. Les axones des neurones du second ordre croisent la ligne médiane pour former le lemniscus médian et passer dans le thalamus ;
- les voies spinothalamiques, qui transportent les sensations de douleur et de température. Ces fibres forment des synapses dans la corne dorsale de la moelle, croisent la ligne médiane et montent jusqu'au thalamus, d'où leur nom de voies spinothalamiques.

Les paresthésies (fourmillements), l'engourdissement et la douleur sont les principaux symptômes de lésions des voies sensorielles en dessous du niveau du thalamus. La nature et la répartition des symptômes peuvent suggérer le site de la lésion.

- *Lésions des nerfs périphériques*. Les symptômes se font sentir dans le territoire du nerf périphérique touché, par exemple le nerf cubital ou médian. Une polyneuropathie est un sous-ensemble de troubles des nerfs périphériques caractérisés par une perte sensorielle et une sensation de brûlure distale, symétrique et bilatérale.
- *Lésions des racines nerveuses*. Les symptômes sont perçus dans le dermatome innervé à partir de cette racine, souvent avec le désagrément de picotements dans ce dermatome (fig. 17.3). Cela contraste avec les conséquences de lésions de voies sensorielles du système nerveux central, qui se manifestent de manière typique par des déficits généraux dans une extrémité, plutôt que dans un dermatome précis.
- *Lésions de la moelle épinière*. Les symptômes (perte de sensation) sont habituellement évidents en dessous du niveau de la lésion. Une lésion de la voie de la douleur et de la température (voies spinothalamiques), dans le tronc cérébral ou dans la moelle épinière, se traduira par une perte de la sensation de douleur et de température controlatérale, en dessous du niveau de la lésion. Une lésion au niveau

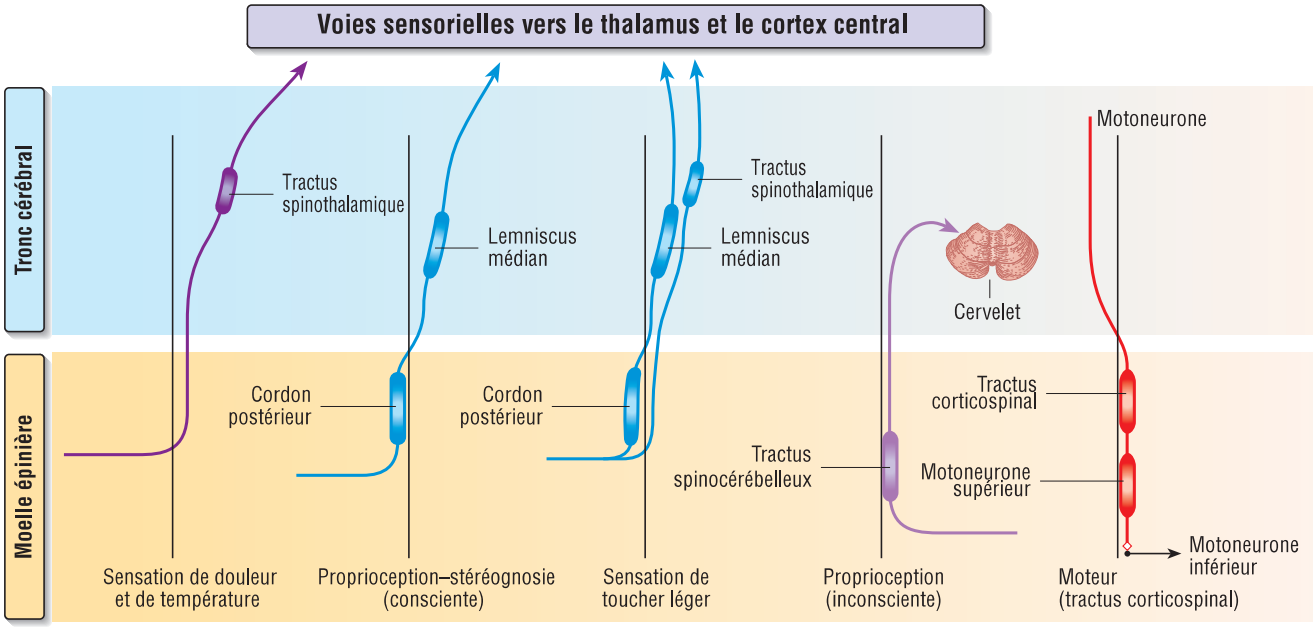


Figure 17.2. Schéma représentant les voies motrices et sensorielles principales.

Réflexes	Niveau radiculaire
Achilléen	S1
Rotulien	L2, 3, 4
Bicipital	C5
Styloradial	C6
Tricipital	C7
Abdominaux	T8-11

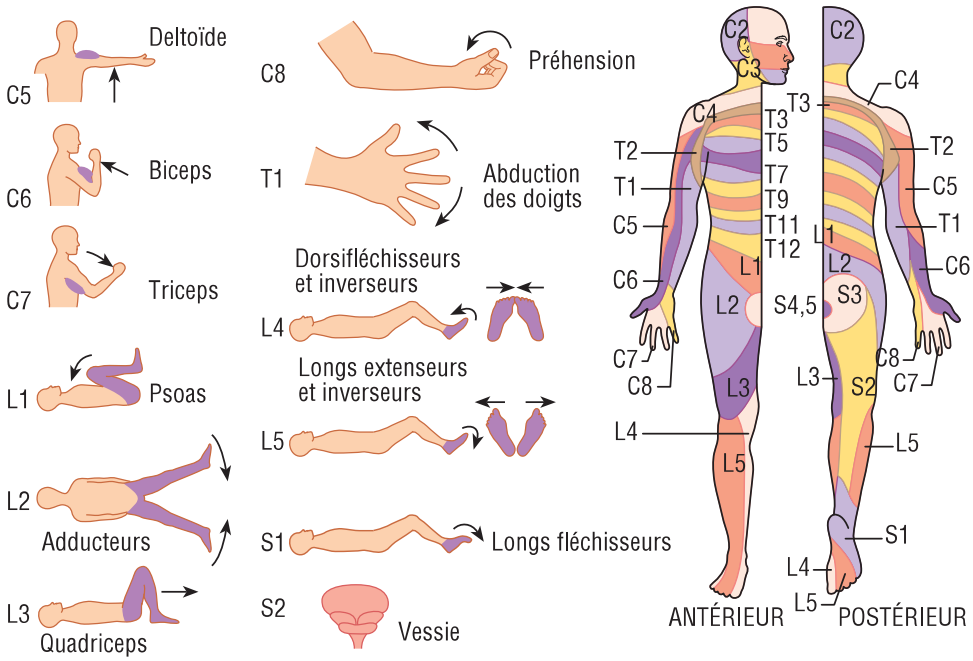


Figure 17.3. Schéma représentant l'innervation motrice et sensorielle des bras et des jambes et les niveaux radiculaires pour les réflexes.

(Une partie de la figure est adaptée de Parsons M. (1993) A Colour Atlas of Clinical Neurology. Londres, Mosby Wolfe.)

rachidien de la voie de la proprioception se traduira par la perte de ce sens ipsilatéralement en dessous du niveau de la lésion. Une perte sensorielle dissociée suggère une lésion de la moelle épinière, par exemple une perte de sensation de la douleur et de la température dans la jambe droite et la perte de proprioception dans la jambe gauche.

- *Lésions pontiques.* Le pont se trouve au-dessus de l'entrecroisement (décussation) des cordons postérieurs. Comme le lemniscus médian et les voies spinothalamique sont proches, des lésions pontiques entraînent la perte de toutes les formes de sensation venant du côté opposé à la lésion.
- *Lésions thalamiques.* Une lésion du thalamus est une cause rare de perte sensorielle controlatérale complète. Une douleur spontanée peut également se manifester, le plus souvent comme conséquence d'un infarctus thalamique.

- *Lésions corticales.* Des lésions du cortex pariétal peuvent causer une perte sensorielle, une négligence hémispatiale (hémiagnosie) et des troubles subtils de la sensibilité. La douleur n'est pas une caractéristique des lésions corticales.

Tremblement

Le tremblement est une contraction musculaire involontaire et rythmique caractérisée par des oscillations d'une partie du corps. Un *tremblement au repos* s'observe dans la maladie de Parkinson, le parkinsonisme et la maladie de Wilson. Le *tremblement postural* se manifeste quand un patient se maintient dans une position, comme tenir les bras tendus. Les causes peuvent être physiologiques par exemple une augmentation de l'activité sympathique, ou relever de pathologies comme le tremblement essentiel (voir plus loin), et dans certains cas de maladie de Parkinson et de troubles cérébelleux. Le *tremblement intentionnel* survient au cours du mouvement volontaire d'un membre dont l'oscillation s'aggrave lorsqu'il approche de la cible, par exemple poser un doigt sur le nez; il est lié à une maladie du cervelet. Un *tremblement spécifique d'une tâche* apparaît lorsque l'action entreprise a un objectif déterminé : écrire, parler ou se tenir debout. Dans de nombreux cas, les antécédents et l'examen identifieront la cause d'un tremblement. Les investigations comprennent notamment des tests de fonction thyroïdienne, les analyses sanguines pour la maladie de Wilson (chez toute personne de moins de 40 ans) et, dans certains cas, l'imagerie cérébrale.

Coordination des mouvements

Le système extrapyramidal et le cervelet coordonnent les mouvements. Leurs perturbations n'atténuent pas la force musculaire, mais produisent une incoordination.

Cervelet

Chaque lobe latéral du cervelet est chargé de coordonner le mouvement des membres homolatéraux. Le vermis médian assure l'équilibre axial (médian) et la posture. Le tableau 17.5 énumère les causes des lésions du cervelet.

Une lésion dans un lobe du cervelet provoque un ou l'ensemble des troubles suivants :

- une démarche ataxique avec élargissement de la base ; le patient vacille du côté de la lésion ;
- un « tremblement d'intention » avec dysmétrie alors que, dans la maladie de Parkinson, un mouvement volontaire atténue le tremblement ;
- les mouvements alternants rapides sont maladroits, par exemple taper de manière rythmée une main sur le dos de l'autre (dysdiadococinésie) ;
- un nystagmus horizontal, la composante rapide étant dirigée vers le côté de la lésion ;
- de la dysarthrie, généralement en cas de lésions bilatérales. La locution est fortement cadencée et saccadée – « scansion » ;
- des tremblements rythmiques de la tête, de l'hypotonie et des réflexes déprimés, mais pas de faiblesse musculaire.

Les lésions du vermis cérébelleux provoquent une ataxie caractéristique du tronc, de sorte que le patient a des difficultés à se lever ou se tenir debout.

Nerfs crâniens

Les 12 nerfs crâniens et leurs noyaux sont distribués de manière à peu près égale dans les trois segments du tronc cérébral (fig. 17.4). Les premiers et deuxièmes nerfs crâniens (nerfs I et II)

Tableau 17.5. Quelques causes de lésions cérébelleuses

Sclérose en plaques
Lésion expansive
Tumeur primaire, par exemple médulloblastome
Tumeur secondaire
Abcès
Hémorragie
Consommation chronique d'alcool
Antiépileptiques
Syndrome paranéoplasique
Ataxie spinocérébelleuse (rare, transmission dominante)

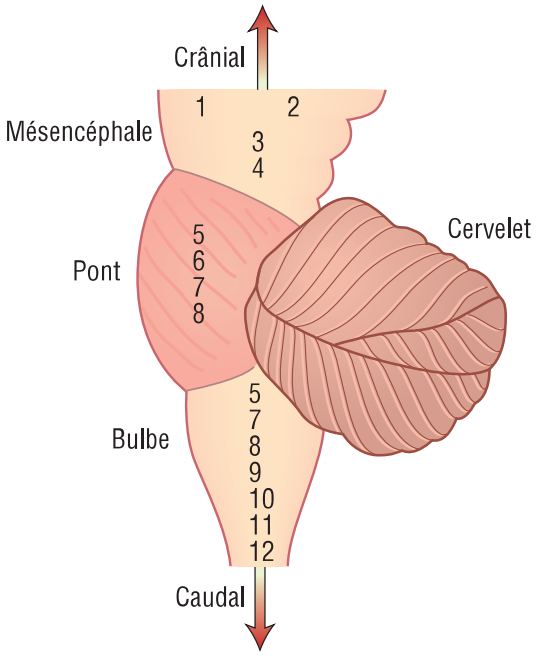


Figure 17.4. Localisation des nerfs crâniens et de leurs noyaux dans le mésencéphale, le pont et le bulbe rachidien en vue latérale.

font cependant exception ; leurs neurones se projettent sur le cortex cérébral. En outre, le noyau sensitif du nerf V s'étend du mésencéphale à la moelle épinière, et les noyaux des nerfs VII et VIII se situent à la fois dans le pont et dans le bulbe rachidien.

Nerf olfactif (1er nerf crânien)

Le nerf olfactif transmet le sens de l'odorat. La cause la plus commune d'anosmie (perte de l'odorat) est simplement la congestion nasale. Des causes neurologiques incluent des tumeurs du plancher de la fosse antérieure et un traumatisme crânien.

Nerf optique (2e nerf crânien) et système visuel

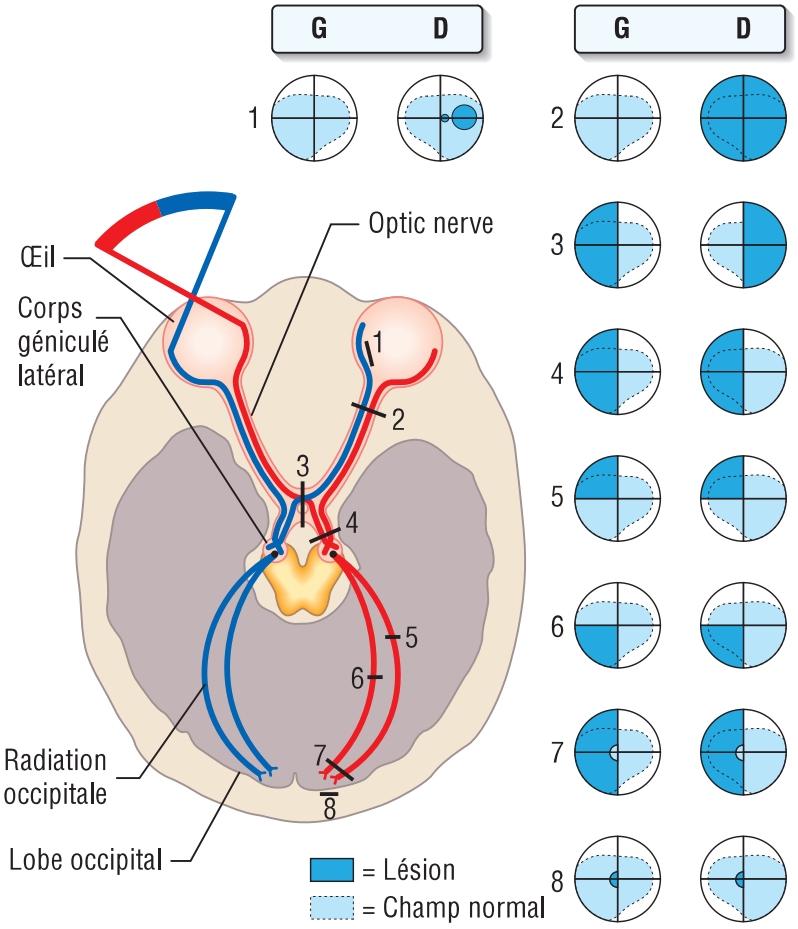
Les nerfs optiques entrent dans la cavité crânienne par le foramen optique et s'unissent pour former le chiasma optique, au-delà duquel ils forment les tractus optiques. Les fibres des tractus optiques se projettent sur le cortex visuel en passant par les corps géniculés latéraux et sur le noyau du 3e nerf pour les réflexes pupillaires à la lumière (fig. 17.5 et 17.6).

L'évaluation de la fonction du nerf optique comprend la mesure de l'acuité visuelle (tableau de test de Snellen), de la vision des couleurs (plaques de couleurs Ishihara) et du champ visuel (par la campimétrie et la périmétrie), ainsi que l'examen du fond d'œil avec l'ophtalmoscope. En outre, les réactions pupillaires, qui passent par les nerfs optiques et oculomoteurs (3e nerf crânien), doivent être testées.

Anomalies du champ visuel

Il y a trois principaux types de défauts du champ visuel (fig. 17.5) :

- monoculaire, causé par des dommages oculaires ou nerveux ;
- bitemporal, résultant de lésions au niveau du chiasma ;
- hémianopsie homonyme, causée par des lésions dans le tractus, une radiation ou le cortex visuel.
- *Lésions du nerf optique.* Une perte visuelle unilatérale, commençant comme un scotome central ou paracentral (une zone de vision plus faible dans le champ visuel), est caractéristique des lésions du nerf optique. Une destruction complète de l'un des nerfs optiques cause la cécité de l'œil correspondant et la perte du réflexe pupillaire à la lumière (directe et consensuelle). Des lésions du nerf optique sont dues à une démyélinisation (par exemple sclérose en plaques), une compression du nerf et l'occlusion de l'artère rétinienne (par exemple dans l'artérite à cellules géantes). D'autres causes sont notamment : un traumatisme, un œdème papillaire, une anémie sévère et des agents toxiques, par exemple l'éthambutol, la quinine, le tabac et l'alcool méthylique.
- *Lésions du chiasma optique.* La cause la plus commune de l'hémianopsie bitemporale (cécité dans la moitié extérieure de chaque champ visuel) est un adénome hypophysaire, qui comprime les fibres provenant de la moitié nasale de chaque œil et qui croisent la ligne médiane à hauteur du chiasma. D'autres causes sont un craniopharyngiome ou une néoplasie secondaire.
- *Lésions des tractus et radiations optiques.* Les tractus ou les radiations sont, le plus souvent, lésés par une tumeur ou un accident vasculaire, ce qui produit une hémianopsie homonyme (cécité affectant la moitié droite ou gauche de chaque champ visuel) dans une moitié du champ visuel controlatéral à la lésion.



1. Scotome paracentral – lésion rétinienne.
2. Perte de champ monoculaire – lésion du nerf optique.
3. Hémianopsie bitemporale – lésion chiasmatique.
4. Hémianopsie homonyme – lésion des voies optiques.
5. Quadranopsie homonyme – lésion temporale.
6. Quadranopsie homonyme – lésion pariétale.
7. Hémianopsie homonyme – cortex occipital ou radiation optique.
8. Hémianopsie homonyme – lésion du pôle occipital.

Figure 17.5. Schéma des voies optiques montrant les principaux déficits du champ visuel.
Au niveau du chiasma optique (3), des fibres dérivées de la moitié nasale de la rétine (champ visuel temporal) s'entrecroisent (décussation), tandis que les fibres de la moitié temporale de la rétine restent décroisées. Ainsi, le tractus optique droit (4) est composé de fibres de la moitié droite de chaque rétine qui « voient » la moitié gauche des deux champs visuels. Les lésions de la rétine (1) produisent un scotome (petites zones de perte visuelle) ou une quadranopsie. Une lésion en 2 produit une cécité de l'œil droit avec perte du réflexe à la lumière directe. Une lésion en 3 produit une hémianopsie bitemporale. Les lésions en 4, 5 et 6 produisent une hémianopsie homonyme avec atteinte maculaire. Les lésions en 7 et 8 produisent une hémianopsie homonyme ; en 7, elles épargnent la macula.

- *Lésions du cortex occipital.* Les hémianopsies homonymes sont causées par une obstruction unilatérale d'une artère cérébrale postérieure. La région maculaire peut être épargnée dans les lésions ischémiques en raison du double apport sanguin dans cette région irriguée non seulement par l'artère cérébrale postérieure, mais aussi par l'artère cérébrale moyenne. En revanche, les lésions du pôle occipital entraînent un déficit du champ maculaire (central) bilatéral.

Œdème du disque optique (œdème papillaire) et atrophie optique

Les signes pathologiques principaux de la partie visible du nerf, le disque, sont :

- un gonflement (œdème papillaire) ;
- la pâleur (atrophie optique).

Œdème papillaire

Aux premiers stades, l'œdème papillaire suscite peu de symptômes visuels. Avec son développement, la

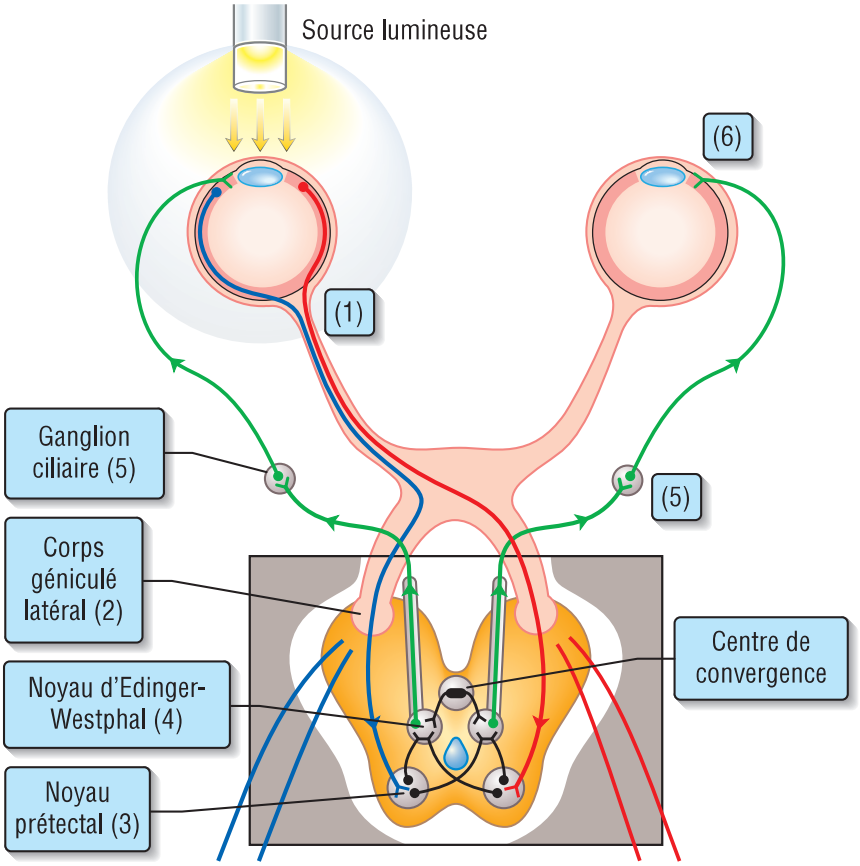


Figure 17.6. Réflexe pupillaire à la lumière.
Voie afférente
(1) Une image rétinienne génère des potentiels d'action dans le nerf optique.
(2) Ceux-ci circulent par des axones, dont certains s'entrecroisent à hauteur du chiasma et passent à travers les corps géniculés latéraux.
(3) Se connectent à chaque noyau prétectal.
Voie efférente
(4) Les potentiels d'action sont transmis alors à chaque noyau d'Edinger-Westphal du III,
(5) puis, vers le ganglion ciliaire par le troisième nerf,
(6) conduisant à la constriction de la pupille éclairée (réflexe direct) et, par réflexe consensuel, de la pupille controlatérale.

tache aveugle s'élargit et la vision devient plus floue. L'exception est la névrite optique, qui provoque une perte visuelle précoce et sévère. Les causes courantes de l'œdème papillaire sont les suivantes :

- augmentation de la pression intracrânienne, à la suite par exemple d'une tumeur, d'un abcès ou d'une méningite ;
- obstruction de la veine rétinienne par thrombose ou compression ;
- névrite optique, c'est-à-dire une inflammation du nerf optique, souvent causée par une démyélinisation ;
- hypertension accélérée.

Atrophie optique

L'atrophie optique est la conséquence finale de divers processus qui endommagent le nerf (voir plus haut « Lésions du nerf optique »). Le degré de perte visuelle dépend de la cause sous-jacente.

Pupilles

Les pupilles se contractent en réaction à la lumière vive et lors de la convergence, c'est-à-dire lorsque le regard passe d'un objet lointain à un plus proche. Les signaux efférents parasympathiques qui contrôlent le muscle constricteur de la pupille sont émis par le noyau d'Edinger-Westphal dans le mésencéphale, et gagnent l'œil par le nerf oculomoteur (troisième). Le noyau d'Edinger-Westphal

reçoit des signaux afférents du nerf optique (pour la lumière réflexe) et du centre de convergence dans le mésencéphale (fig. 17.6).

Les fibres sympathiques qui partent de l'hypothalamus suscitent une dilatation pupillaire (mydriase). Elles passent par le tronc cérébral et la moelle cervicale et émergent de la moelle épinière en T1. Elles remontent ensuite dans le cou en formant la chaîne sympathique cervicale, qui suit l'artère carotide jusque dans la tête.

Les principales causes de mydriase persistante sont les suivantes :

- une paralysie du troisième nerf crânien (voir plus loin) ;
- un collyre antimuscarinique (instillé avant l'examen du fond d'œil) ;
- la pupille myotonique (pupille d'Adie) ; elle est plus fréquente chez les jeunes femmes ; il s'agit d'une absence (ou d'un retard prolongé), de réaction à la lumière et à la convergence. Elle n'a pas de signification pathologique, mais peut être associée à une absence de réflexes tendineux.

Les principales causes de constriction pupillaire (myosis) persistante sont les suivantes :

- collyre parasympathomimétique utilisé dans le traitement du glaucome ;
- syndrome de Claude Bernard-Horner, dû à l'interruption des fibres sympathiques accédant à un œil. Ses manifestations sont : un myosis unilatéral, une ptose légère (les fibres sympathiques innervent le releveur de la paupière supérieure), une énophtalmie (recul du globe oculaire dans l'orbite) et perte de sueur du côté homolatéral du visage. Une lésion touchant n'importe quelle partie de la voie sympathique oculaire cause un syndrome de Claude Bernard-Horner. Il peut s'agir d'une affection de la moelle cervicale, par exemple une syringomyélie, d'un envahissement de la racine T1 par un cancer pulmonaire apical (tumeur de Pancoast), d'un traumatisme cervical, accidentel ou chirurgical, ou de ganglions lymphatiques cancéreux ;
- pupille d'Argyll Robertson ; cette anomalie pupillaire s'observe en cas de neurosyphilis et, parfois, en cas de diabète. La pupille est petite et irrégulière ; elle est insensible à la lumière, mais elle se contracte à la convergence ;
- une assuétude aux opiacés.

Nerfs crâniens III à XII

Les nerfs crâniens III à XII peuvent être endommagés par des lésions dans le tronc cérébral ou au cours de leur trajet intracrânien et extracrânien. Le site affecté peut être identifié si l'examen clinique montre l'implication d'autres nerfs crâniens dans ce site.

- Une paralysie du 7e nerf, avec des signes cérébelleux et l'implication des 5e, 6e et 8e nerfs crâniens, suggère une lésion de l'angle pontocérébelleux, le plus souvent un névrome acoustique ou un méningiome.
- Une paralysie isolée du 7e nerf chez un patient atteint de tumeur parotidienne suggère qu'il est impliqué dans son parcours intraparotidien.
- Des lésions du sinus caverneux (thrombose, tumeurs, anévrisme de la carotide interne) touchent les nerfs oculomoteurs et ophtalmiques et, parfois, la branche maxillaire du cinquième nerf crânien au cours de son trajet intracrânien.
- N'importe quel nerf crânien peut être affecté par le diabète, la sarcoïdose, une vasculite, la syphilis, une tumeur du tronc cérébral, la sclérose en plaques ou un infarctus.

Les nerfs crâniens (3e, 4e et 6e) responsables des mouvements oculaires

Ces trois nerfs crâniens commandent les six muscles oculaires externes qui déplacent l'œil dans l'orbite (fig. 17.7). Le nerf abducens (6e nerf crânien) innerve le muscle droit latéral, et le trochléaire (4e nerf crânien), le muscle oblique supérieur. Tous les autres muscles extraoculaires, le sphincter de la pupille (fibres parasympathiques) et le releveur de la paupière supérieure sont sous le contrôle du nerf oculomoteur (3e nerf crânien). Normalement, le tronc cérébral (sous l'influence de signaux provenant du cortex, du cervelet et des noyaux vestibulaires) coordonne les fonctions de ces trois nerfs crâniens, afin que le mouvement des yeux soit symétrique (regard conjugué). Ainsi, des lésions *infranucléaires* (*motoneurone inférieur*) des 3e, 4e et 6e nerfs crâniens conduisent à une paralysie des muscles individuels ou de groupes musculaires. Des lésions *supranucléaires* (*motoneurones supérieurs*), par exemple l'implication du tronc cérébral par la sclérose en plaques, conduisent à la paralysie des mouvements conjugués des yeux.

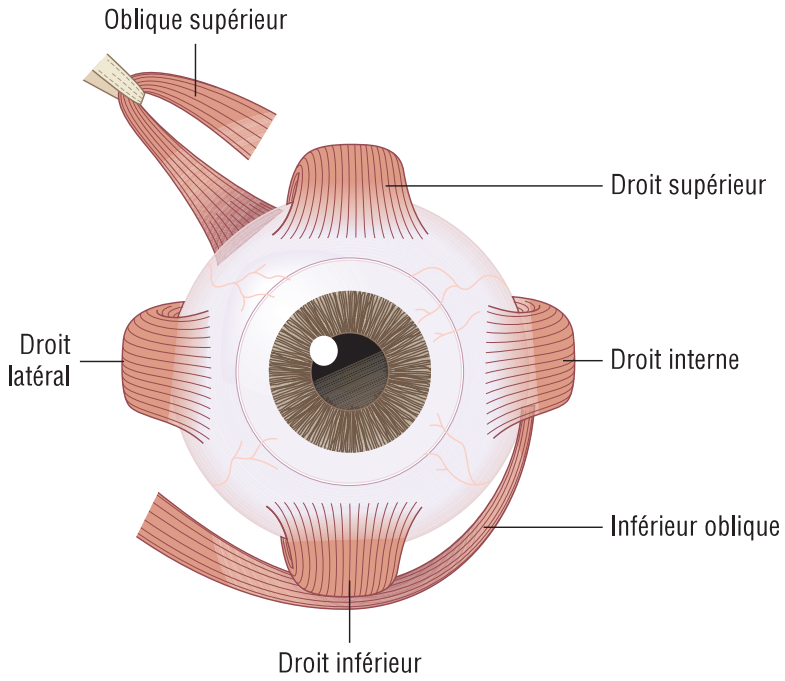


Figure 17.7. Action des muscles oculaires externes.
Les muscles de l'œil déplacent le globe oculaire dans diverses directions. Le muscle droit latéral meut le globe oculaire vers la tempe, loin de la ligne médiane du visage. Le muscle droit interne du globe oculaire le déplace vers le nez, vers la ligne médiane du visage. Le muscle droit supérieur dirige le globe oculaire vers le haut, et le muscle droit inférieur vers le bas. Le muscle oblique supérieur mobilise le globe oculaire vers le bas et vers l'extérieur ; le muscle oblique inférieur vers le haut et vers l'extérieur.

- Une atteinte du nerf oculomoteur (3e) cause une ptose complète unilatérale, l'œil regarde vers le bas et en dehors et la pupille reste dilatée à la lumière et à la convergence. C'est l'image d'une paralysie complète du 3e nerf, dont la cause la plus commune est un anévrisme sacciforme de l'artère communicante postérieure, qui longe le nerf. Fréquemment, la lésion est partielle, en particulier en cas de diabète ; les fibres parasympathiques sont alors épargnées et la pupille réagit normalement.
- Dans les lésions du nerf abducens (6e), l'œil ne peut pas être dévié vers l'extérieur au-delà de la ligne médiane. La traction du muscle droit interne ne rencontrant pas d'opposition entraîne une déviation de l'œil vers l'intérieur, produisant ainsi un *strabisme* (impossibilité de fixer un même point avec les deux yeux). Les patients se plaignent de diplopie (vision double), qui s'aggrave quand ils s'efforcent à regarder du côté de la lésion.
- Les lésions isolées du nerf trochléaire sont rares. Le patient se plaint de diplopie en tentant de regarder vers le bas et vers le côté opposé à celui de la lésion.

Des mouvements oculaires désordonnés peuvent aussi résulter d'une maladie des muscles oculaires (par exemple une dystrophie musculaire, une dystrophie myotonique) ou de la jonction neuromusculaire (par exemple en cas de myasthénie). Dans ces affections, tous les muscles ont tendance à être affectés de manière égale, et c'est l'ensemble des mouvements oculaires qui est affecté.

Nerf trijumeau (5e nerf crânien)

Le nerf trijumeau exerce des fonctions à la fois motrices et sensorielles, et pénètre dans le tronc cérébral au niveau du pont. Les neurones de la douleur et de la température descendent jusqu'à la partie supérieure de la moelle cervicale avant qu'ils ne se connectent avec les neurones des voies descendantes de la 5e paire. Des neurones de second ordre se croisent alors et montent vers le thalamus. Par ses trois divisions, la partie sensorielle de ce nerf transmet les sensations provenant du visage et du cuir chevelu jusqu'au sommet crânien (fig. 17.8). Elle innerve également les muqueuses des sinus, du nez, de la bouche, de la langue et des dents. La racine motrice se déplace vers la division mandibulaire et contrôle les muscles de la mastication.

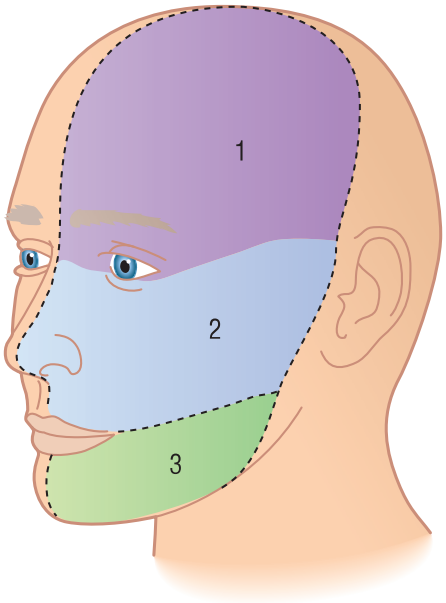


Figure 17.8. Distribution cutanée du nerf trijumeau.
(1) Première branche ou ophtalmique ; (2) deuxième branche ou maxillaire ; (3) troisième branche ou mandibulaire.

Une diminution du réflexe cornéen est souvent le premier signe d'une lésion du 5e nerf. Une lésion complète d'un côté cause une perte sensorielle unilatérale du visage, de la langue et de la muqueuse buccale. Lorsque la bouche est ouverte, la mâchoire dévie vers le côté de la lésion. Un réflexe mandibulaire rapide est observé en cas de lésion du motoneurone supérieur, c'est-à-dire au-dessus du motoneurone du pont.

Une lésion du 5e nerf est due à une pathologie dans le tronc cérébral (tumeur, sclérose en plaques, infarctus, syringobulbie), à l'angle pontocérébelleux (neurinome de l'acoustique, autre tumeur), au sein de la partie pétreuse de l'os temporal (propagation d'une infection de l'oreille moyenne) ou dans le sinus caverneux (anévrisme de la carotide interne, tumeur, thrombose du sinus caverneux).

Névralgie du trijumeau

La névralgie du trijumeau (tic douloureux), presque toujours unilatérale, est de cause inconnue ; sa fréquence augmente avec l'âge.

Caractéristiques cliniques

Des paroxysmes de douleur violente, en coup de couteau, sont déclenchés dans une ou plusieurs divisions sensorielles du nerf trijumeau (voir ci-dessus), mais rarement dans la division ophtalmique. Chaque crise se développe de manière stéréotypée, provoquée par une stimulation d'une « zone de déclenchement » spécifique du visage. Les stimuli peuvent être minimes, comme se laver, se raser ou manger. On ne trouve aucun signe physique objectif et le diagnostic repose sur les antécédents.

Soins

La carbamazépine, un anticonvulsivant, supprime les attaques chez la plupart des patients. La phénytoïne et la gabapentine sont également utilisées, mais sont moins efficaces. En cas d'échec, la thermocoagulation du ganglion de Gasser ou d'une section de la division sensorielle peut être nécessaire.

Diagnostic différentiel

Des douleurs semblables peuvent être occasionnées par des lésions structurelles impliquant le nerf trijumeau. Ces lésions sont souvent accompagnées par des signes physiques, par exemple un réflexe cornéen déprimé.

Nerf facial (7e nerf crânien)

Le nerf facial exerce surtout une fonction motrice, en particulier sur les muscles de l'expression faciale. Il comporte, en outre, deux branches importantes : la corde du tympan, qui transporte la sensation de goût à partir des deux tiers antérieurs de la langue, et le nerf du muscle stapédien, qui protège l'oreille en amortissant les sons trop bruyants. Ces deux branches proviennent du nerf facial au cours de son passage intracrânien à travers le canal facial de la partie pétreuse de l'os temporal. Par conséquent, les dommages au nerf facial dans l'os temporal (par exemple paralysie de Bell, traumatisme, zona, infection de l'oreille moyenne) peuvent être associés à une sensibilité excessive aux bruits (hyperacousie) et à une perte de goût dans les deux tiers antérieurs de la langue.

Lésions des motoneurones inférieurs (MNI)

Une lésion unilatérale des MNI entraîne une faiblesse de tous les muscles de l'expression faciale (voir MNS ci-dessous) du même côté que celui de

la lésion. Le visage, surtout l'angle buccal, s'affaisse et des gouttes de salive s'échappent au coin des lèvres. Le muscle frontal est faible, l'œil ne se ferme pas et la cornée, qui n'est plus protégée, risque de s'ulcérer. Une paralysie faciale dépendant des MNI est causée par une lésion qui implique les noyaux des nerfs crâniens VII à la jonction du pont et de la moelle allongée (bulbe rachidien), ou par une lésion sur le trajet du nerf facial en dehors du tronc cérébral : fosse postérieure, canal facial dans l'os temporal, oreille moyenne, glande parotide. Le nerf peut également être affecté en cas de polynévrite, par exemple dans le syndrome de Guillain-Barré ou dans la maladie de Lyme ; l'atteinte peut alors être bilatérale. La cause la plus fréquente des paralysies faciales dépendant des MNI est la paralysie de Bell.

Paralysie de Bell

Il s'agit d'une paralysie du nerf facial, unilatérale, fréquente, aiguë, isolée et qui est probablement la conséquence d'une infection virale (souvent de l'herpès simplex) qui provoque un gonflement du nerf au sein de la partie pétreuse de l'os temporal. Le pic d'incidence se situe entre 65 et 74 ans et elle est plus courante durant la grossesse.

Caractéristiques cliniques

La faiblesse des muscles du visage dépendant des MNI s'accompagne parfois de la perte de goût sur les deux tiers antérieurs de la langue. Le patient peut se plaindre d'hyperacousie et d'une diminution de la sécrétion de larmes.

Examens

Le diagnostic de faiblesse faciale dépendant des MNI est essentiellement clinique et doit distinguer le syndrome de Ramsay-Hunt (voir ci-dessous) d'une tumeur de la glande parotide. En outre, le nerf facial est le nerf crânien le plus souvent touché en cas de méningite associée à la maladie de Lyme (érythème migrant sur les membres et le tronc chez un patient ayant des antécédents de morsure de tique ; voir chap. 2) ainsi que dans la sarcoïdose (voir chap. 11) ; dans ces cas, l'implication peut être bilatérale. En revanche, une paralysie de Bell bilatérale est rare. Une faiblesse prolongée s'aggravant régulièrement suggère une origine tumorale.

Soins

Afin de protéger la cornée des ulcérations, il faut fermer les paupières par un ruban adhésif ou, dans certains cas prolongés, par tarsorraphie chirurgicale. La prednisolone par voie orale (60 mg/jour pendant 10 jours) dans les 72 heures suivant l'apparition augmente les chances d'un rétablissement complet. Dans les cas graves, on y ajoute des antiviraux (par exemple le valaciclovir).

Pronostic

La plupart des patients se rétablissent complètement, mais 30 % gardent une faiblesse permanente.

Syndrome de Ramsay-Hunt

Il s'agit d'une infection par le virus herpès zoster (zona) du ganglion géniculé, qui est situé dans le canal facial et qui reçoit les fibres de goût. Les muscles faciaux dépendant des MNI sont paralysés, et l'on observe des vésicules herpétiques dans le conduit auditif externe et parfois sur le palais mou. La surdité peut survenir à la suite de l'implication du 8e nerf dans le canal facial. Le traitement est à base d'aciclovir.

Lésions des motoneurones supérieurs (MNS)

Une lésion du MNS entraîne une faiblesse de la partie inférieure du visage de l'autre côté de celui de la lésion. Les muscles faciaux supérieurs sont épargnés en raison de l'innervation bilatérale des neurones corticaux contrôlant la partie supérieure de la face. Le front se ride (muscle frontal) et les yeux se ferment normalement. La cause la plus commune est un AVC, associé en général à une hémiparésie.

Nerf vestibulocochléaire (8e nerf crânien)

Le 8e nerf crânien a deux composantes : cochléaire et vestibulaire, qui transmettent respectivement les signaux de l'ouïe et de l'équilibre (voir fig. 16.1). Les signes cliniques d'une lésion du nerf cochléaire sont la surdité et les acouphènes. Le nerf cochléaire peut être lésé au sein du tronc cérébral par une tumeur, la sclérose en plaques ou un infarcissement ; dans l'angle pontocérébelleux par un neurinome de l'acoustique ou d'autres tumeurs ; dans la partie pétreuse de l'os temporal par un traumatisme, une

infection de l'oreille moyenne ou une tumeur. Une surdité neurale peut aussi être la conséquence d'une affection de la cochlée elle-même, comme la maladie de Ménière (voir chap. 16), l'effet de médicaments (par exemple la gentamicine) ou la presbyacousie (surdité de la vieillesse).

Le principal symptôme d'une lésion du nerf vestibulaire est le vertige, qui peut entraîner des vomissements. Le nystagmus est le principal signe physique, souvent avec ataxie (perte d'équilibre).

Vertige

Le vertige est l'illusion d'un mouvement de l'environnement – le patient a l'impression que des objets proches tournent autour de lui. Il est causé par une maladie de l'oreille interne, du 8e nerf ou de ses connexions centrales (voir chap. 16).

Nystagmus

Le nystagmus est une oscillation rythmique des yeux qui est un signe de pathologie si les battements se prolongent. Les causes sont oculaires ou vestibulaires ou liées aux connexions correspondantes. Le nystagmus peut être pendulaire ou à ressort.

- *Nystagmus pendulaire*. L'œil est pris d'un mouvement de va-et-vient dont la vitesse reste la même quelle que soit la direction. Il survient lorsque la fixation visuelle est faible (c'est-à-dire après un déficit visuel grave et prolongé) ou à la suite d'une anomalie congénitale.
- *Nystagmus à ressort*. Le mouvement rythmique comporte une phase rapide et une phase lente.

– Le nystagmus horizontal ou rotatif peut avoir une origine périphérique (oreille moyenne) ou centrale (tronc cérébral et cervelet). Dans les lésions périphériques, il est habituellement transitoire (quelques minutes ou quelques heures); dans les lésions centrales, il est de longue durée (semaines, mois ou plus).

– Le nystagmus vertical est causé uniquement par des lésions centrales.

Nerfs glossopharyngien, vague, accessoire et hypoglosse (9e à 12e nerfs crâniens)

Les quatre derniers nerfs crâniens (9e à 12e), qui se trouvent dans la moelle allongée (bulbe rachidien), sont généralement touchés ensemble; les lésions isolées sont rares. Une *paralysie bulbaire* est une faiblesse de type NMI des muscles dépendant de ces nerfs crâniens. Le tableau clinique comprend de la dysarthrie, de la dysphagie et des régurgitations nasales. La langue est faible, atrophique et montre des fasciculations. Les causes les plus communes d'une paralysie bulbaire sont la sclérose latérale amyotrophique, une syringobulbie et le syndrome de Guillain-Barré. Actuellement, la poliomyélite est rarement en cause. La *paralysie pseudobulbaire* est une faiblesse des MNS contrôlant les mêmes groupes musculaires. On retrouve donc les mêmes symptômes : dysarthrie, dysphagie et régurgitation nasale, mais la langue est petite et spastique et sans fasciculations. Le réflexe mandibulaire est exagéré et le patient émotionnellement labile. Chez de nombreux patients, la paralysie partielle ne comporte que certains de ces signes. La cause la plus commune de la paralysie pseudobulbaire est un AVC, mais elle peut également se développer en cas de sclérose latérale amyotrophique et de sclérose en plaques.

Examens habituels en cas de maladie neurologique

Tests sanguins

Une VS accélérée ou une CRP élevée orienteront le diagnostic vers des affections inflammatoires, comme une vasculite. Les patients comateux peuvent être hypoglycémiques ou hyponatrémiques, et une hypocalcémie peut entraîner des spasmes et de la tétanie.

Imagerie

- Les *radiographies du crâne et du rachis* servent à la mise en évidence de fractures, de métastases, d'élargissement de la fosse pituitaire ou de calcifications intracrâniennes.
- La *tomodensitométrie* (TDM) convient particulièrement pour la détection d'une tumeur cérébrale, d'une hémorragie intracérébrale, d'un site infarci, d'un hématome sous-dural ou extradural, de changement d'une structure médiane intracrânienne et d'une atrophie cérébrale. Cependant, les lésions de petite taille (< 1 cm) ou ayant la même densité que l'os ou le cerveau (par exemple les zones de démyélinisation de la sclérose en plaques,

un hématome sous-dural isodense) peuvent lui échapper. La TDM peut manquer aussi les lésions de la fosse postérieure.

- L'*imagerie par résonance magnétique* (IRM) est très utile au diagnostic de tumeur, d'infarctus, d'hémorragie, de caillot et des zones de démyélinisation de la sclérose en plaques. Elle permet aussi l'exploration de la fosse postérieure, du trou occipital et de la moelle épinière. Cet examen est contre-indiqué chez les patients porteurs d'un stimulateur cardiaque ou de fragments métalliques cérébraux, et certains patients claustrophobes ne le supportent pas.
- La *tomographie par émission de positons* (TEP) est indiquée surtout pour la détection des tumeurs occultes.
- L'*échographie-Doppler* en mode B et en couleur sert principalement à la détection des sténoses carotidiennes.
- L'*électroencéphalographie* (EEG) mesure simultanément sur 16 canaux l'activité électrique cérébrale par des électrodes fixées au cuir chevelu. Son intérêt principal est le diagnostic de l'épilepsie et il constitue également un test sensible pour les encéphalopathies; il contribue à leur distinction sur la base de leur profil électrique. Les patients souffrant d'épilepsie ont souvent un EEG normal entre les crises. Les potentiels évoqués cérébraux enregistrent les réactions cérébrales au son, au toucher ou aux stimuli visuels.
- *Ponction lombaire et analyse du liquide céphalorachidien (LCR).* Le diagnostic de méningite et d'encéphalite repose sur la ponction lombaire (PL), mais celle-ci est également utile dans l'identification d'autres maladies, telles que la sclérose en plaques, la neurosyphilis, la sarcoïdose et la maladie de Behçet. Elle sert aussi à l'injection intrathécale de médicaments ou à l'élimination du LCR en cas d'hypertension intracrânienne idiopathique. Avant une PL, un examen cérébral par imagerie (TDM ou IRM) s'impose chez les patients dont les symptômes évoquent la probabilité d'une masse intracrânienne ou d'une augmentation de la pression du LCR qui empêcherait la PL. Les autres contre-indications sont : une immunosuppression, une tendance aux saignements, des signes neurologiques focaux, un œdème papillaire, une perte de conscience ou des convulsions. La pression du LCR (normalement 80 à 180 mmH_2O avec de petites variations liées au pouls et à la respiration) est mesurée avec un manomètre, et le LCR est recueilli dans au moins trois flacons numérotés. Celui-ci devrait normalement être limpide et incolore. La présence de sang dans le LCR indique une hémorragie méningée, mais le sang peut aussi provenir d'un saignement dû à la ponction; dans ce cas, la concentration de globules rouges diminuera entre les flacons 1 à 3. Le LCR doit être envoyé pour microscopie, culture, dosages des protéines et du glucose, avec un échantillon de sang pour mesure de la glycémie. Des investigations supplémentaires dépendent du diagnostic suspecté. Les complications de la PL sont des maux de tête, une infection et une hernie du tronc cérébral à travers le foramen magnum (engagement cérébral).
- L'*électromyographie* (EMG) enregistre l'activité électrique musculaire, au repos et lors de la contraction volontaire, au moyen d'une petite électrode insérée dans le muscle. L'EMG est généralement associée à des *études de conduction nerveuse*, qui mesurent la vitesse de propagation des impulsions nerveuses et qui peuvent ainsi différencier une neuropathie axonale d'une démyélinisation et déterminer si la pathologie est focale ou diffuse. Ces tests servent à l'étude des maladies des muscles, des nerfs ou des jonctions neuromusculaires.

Examens en cas de soupçon de maladie musculaire

Pour le diagnostic des maladies musculaires, on recourt à trois types d'examens : les dosages dans le sérum de la créatine kinase (CK) et de l'aldose, l'EMG, et une biopsie musculaire pour histologie et immunohistochimie. Sous anesthésie locale et par une petite incision cutanée, un fragment est prélevé au moyen d'une aiguille à biopsie musculaire. L'IRM peut révéler un foyer inflammatoire musculaire, un œdème ou une fibrose. Elle fournit une vue d'un grand volume musculaire et évite les erreurs liées aux prélèvements biopsiques dans des sites inadéquats. Des images en série peuvent être utilisées pour l'évaluation de la réponse au traitement. Actuellement, l'IRM est utilisée aussi bien que la biopsie, mais ne l'a pas remplacée.

Perte de conscience et coma

La formation réticulée centrale, qui s'étend du tronc cérébral au thalamus, influence l'état d'éveil. Elle est constituée d'amas de neurones interconnectés tout au long du tronc cérébral, avec des projections dans la moelle épinière, l'hypothalamus, le cervelet et le cortex cérébral.

Le *coma* est un état d'inconscience à partir duquel le patient ne peut pas être réveillé. Un patient *stuporeux* est somnolent, mais répond à une stimulation vigoureuse. L'échelle de Glasgow (*Glasgow coma scale* [GCS] ; tableau 17.6) est un système de classement simple des différents niveaux de conscience. Le GCS est d'application facile et fournit une évaluation objective du patient. La répétition des mesures permet la détection d'une détérioration éventuelle requérant des examens plus approfondis ou une adaptation du traitement.

Tableau 17.6. Échelle de Glasgow (*Glasgow coma scale* [GCS])

Catégorie	Score
Ouverture des yeux	
Spontanée	4
À la parole	3
À la douleur	2
Rien (pas de réponse)	1
Meilleure réponse verbale	
Orientée	5
Confuse	4
Inappropriée	3
Incompréhensible	2
Rien (pas de réponse)	1
Meilleure réponse motrice	
Obéit aux commandes	6
Localise – utilise un membre pour résister à un stimulus douloureux	5
Retrait du membre	4
Flexion du membre	3
Extension du membre	2
Rien (pas de réponse)	1

Les scores de chaque catégorie sont additionnés pour donner un score global, qui peut varier de 3 (chez le patient en coma profond) à 15.

Pour un patient instable, on peut recourir à une évaluation très rapide en se fondant sur le score AVPU : Alerte, réponse à la Voix, réaction à la douleur (*Pain*), pas de réponse (*Unresponsive*). Un patient ne réagissant qu'à la douleur correspond grosso modo à un GCS inférieur à 8.

Le coma doit être différencié d'un état végétatif persistant (EVP, un état de veille dans lequel les cycles veille–sommeil persistent, mais sans conscience détectable), de la mort cérébrale (voir plus loin), à partir de laquelle toute récupération est impossible, et du syndrome de verrouillage, dit aussi d'enfermement ou de *locked-in* (voir plus loin). Un coma peut évoluer vers un EVP.

Étiologie

Trois types de processus peuvent altérer la conscience :

- une dysfonction cérébrale diffuse due à des troubles neurologiques, toxiques ou métaboliques graves ;
- des lésions du tronc cérébral qui endommagent la formation réticulée ;
- une pression exercée sur le tronc cérébral par une lésion corticale ou cérébelleuse qui, en comprimant le tronc cérébral, inhibe le système réticulé activateur ascendant.

Le tableau 17.7 énumère les causes principales de coma et de stupeur. L'auto-intoxication est une cause fréquente de coma chez les jeunes adultes ; à l'échelle mondiale, le paludisme est souvent impliqué (voir chap. 2).

Évaluation

Dans tous les cas de coma, des informations doivent être obtenues de témoins et des proches sur les circonstances et le passé médical du patient : vitesse d'apparition du coma, diabète, abus de drogue ou d'alcool, antécédents médicaux et médicaments consommés.

Évaluation immédiate

Une évaluation immédiate ne prend que quelques secondes, mais elle est essentielle.

- Voies respiratoires. Dégagez des vomissures, des sécrétions et des corps étrangers. Un patient incapable de protéger ses voies aériennes peut avoir besoin d'intubation.

Tableau 17.7. Principales causes de coma

Dysfonction cérébrale diffuse
Excès de drogue ou d'alcool
Intoxication au CO, à un gaz anesthésiant
Hypo- ou hyperglycémie
Hypo- ou hypercalcémie – si elle est grave
Hypo- ou hypernatrémie – si elle est grave
Hypoadrénalisme
Urémie sévère
Insuffisance hépatocellulaire
Acidose métabolique
Insuffisance respiratoire avec rétention de CO_2
Lésion cérébrale hypoxique/ischémique
Hémorragie méningée
Encéphalopathie hypertensive
Encéphalite, paludisme cérébral, septicémie
Effet direct dans le tronc cérébral
Hémorragie/infarctus
Tumeur
Démyélinisation, par exemple sclérose en plaques
Syndrome de Wernicke-Korsakoff
Traumatisme
Effet de pression sur le tronc cérébral
Tumeur
Hémorragie/infarctus
Abcès
Encéphalite

- Respiration. Évaluez la cyanose, la fréquence respiratoire (normale 12 à 20), l'utilisation des muscles respiratoires accessoires, auscultez le thorax et vérifiez la saturation en oxygène par oxymétrie de pouls. Envisagez l'intubation et la ventilation.
- Circulation. Prenez le pouls, la pression artérielle et testez le remplissage capillaire.
- Inconscience. Évaluez le degré de conscience sur la base des scores GCS.
- Recherche d'étiologie. Examinez complètement le patient, à la recherche par exemple d'une blessure à la tête ou de troubles abdominaux.

Évaluation plus poussée

Une évaluation plus poussée s'impose; il faut rechercher par exemple une odeur d'alcool ou de cétones (acidocétose diabétique), des marques laissées par des injections de drogue ou un bracelet d'alerte médicale, porté par des diabétiques et des patients sous corticoïdes de remplacement.

Au plan neurologique, il faut effectuer les examens cliniques suivants.

- Tête et cou. Recherchez des signes de traumatisme, des souffles et une éventuelle raideur de la nuque, suggestive de méningite ou d'hémorragie méningée.
- Pupilles. Enregistrez la taille et la réaction à la lumière :

– une *pupille dilatée, fixe, unilatérale* est un signe d'hernie du lobe temporal (enclavement) sous la tente du cervelet avec compression du 3e nerf crânien; cela nécessite une intervention neurochirurgicale urgente;

– des *pupilles dilatées, fixes, bilatérales* constituent un des signes principaux de mort cérébrale. Un tel signe s'observe également dans un coma profond, quelle qu'en soit la cause, mais surtout dans celui provoqué par une intoxication par barbiturique ou une hypothermie;

– des *pupilles en tête d'épingle (myosis serré)* sont dues soit à une surdose d'opiacés, soit à des lésions pontiques qui interrompent les voies sympathiques du muscle dilatateur de la pupille;

– des *pupilles semi-dilatées* qui réagissent à la lumière sont caractéristiques d'un coma d'origine métabolique ou provoqué par la plupart des dépresseurs du SNC.

- Fond de l'œil. Cherchez un œdème papillaire, signe de pression intracrânienne accrue.
- Mouvements oculaires. Une *déviation oculaire latérale conjuguée* indique une lésion cérébrale ipsilatérale, par hémorragie ou infarctus, ou une lésion controlatérale pontique. Dans le premier cas, le regard s'écarte des membres paralysés alors que, dans le second, il s'oriente vers eux. Normalement, une rotation passive de la tête provoque une déviation oculaire conjuguée dans la direction opposée au mouvement imposé (réflexe de la tête de poupée). Ce réflexe est perdu dans un coma très profond ainsi que dans les lésions du tronc cérébral.

- Réponses motrices. Une asymétrie des mouvements spontanés des membres, du tonus et des réflexes indique une lésion unilatérale d'un hémisphère cérébral ou du tronc cérébral. Les réflexes plantaires sont souvent en extension quelle que soit la cause du coma.

Examens

Dans de nombreux cas, les antécédents et l'examen physique identifieront la cause du coma, et guideront alors les investigations appropriées. Toutefois, si l'étiologie reste incertaine, des recherches supplémentaires seront nécessaires.

Tests sanguins et urinaires

- Recherche de médicaments, par exemple des salicylates, dans le sérum et l'urine.
- Dosages sériques de l'urée et des électrolytes, biochimie hépatique et mesure de la calcémie.
- Mesure immédiate de la glycémie par bandelettes et ensuite par les tests de laboratoire habituels.
- Gaz du sang artériel.
- Fonction thyroïdienne et dosage du cortisol sérique.
- Hémocultures.

Radiologie

Une TDM de la tête peut révéler une masse ou une hémorragie intracrânienne par ailleurs insoupçonnée.

Analyse du LCR

Si la TDM a exclu la présence d'une masse, une ponction lombaire est indiquée en cas de suspicion d'hémorragie méningée ou de méningo-encéphalite.

Soins

La prise en charge immédiate comprend : le traitement de la cause, des soins infirmiers attentifs et une attention constante centrée sur la détection de trouble respiratoire et de toute altération des fonctions vitales. Si une intoxication aux opiacés est suspectée (myosis serré, hypoventilation, toxicomanie), il faut injecter 400 µg de naloxone en IV (voir chap. 13), mais c'est du flumazénil (voir chap. 13) qui doit être administré si une benzodiazépine est en cause. Pour un patient alcoolique ou dénutri, il faut injecter 100 mg de thiamine en IV.

Pronostic

Le pronostic dépend de la cause du coma et celle-ci doit être identifiée avant qu'une décision ne soit prise quant à la cessation éventuelle des soins de soutien.

Mort cérébrale

La mort cérébrale signifie la perte irréversible à la fois de la capacité de conscience et de la capacité de respirer. Deux avis indépendants émis par des médecins expérimentés sont nécessaires pour que le diagnostic puisse être posé. Les trois principaux critères de diagnostic sont les suivants.

- Lésions cérébrales structurelles irrémédiables. Une lésion qui peut causer la mort du tronc cérébral, par exemple une hémorragie intracrânienne, doit avoir été diagnostiquée avec certitude. Chez les patients atteints d'hypothermie, d'un déséquilibre électrolytique significatif ou en surdose de drogue, on doit exclure le diagnostic en attendant une réévaluation effectuée après correction des perturbations en cause.
- Absence des réponses motrices à un stimulus. Les réflexes spinaux peuvent persister.
- Absence de fonction du tronc cérébral, avec comme conséquences :

– pupilles fixes et insensibles à la lumière ;
– absence des réflexes cornéen, laryngé et de la toux ;
– absence du réflexe de la tête de poupée (voir plus haut) ;
– absence des réactions au froid : de l'eau glacée injectée dans le conduit auditif externe provoque un nystagmus lorsque le tronc cérébral fonctionne normalement ;
– pas de respiration spontanée.

Dans les circonstances adéquates et à condition que le patient soit porteur d'une carte de donneur et/ou que les parents y consentent, les organes des personnes chez qui la mort du tronc cérébral a été établie peuvent être prélevés en vue d'une transplantation.

Accident vasculaire cérébral et maladie cérébrovasculaire

L'AVC est la deuxième cause la plus fréquente de décès et une cause majeure de handicap dans le monde entier; sa mortalité est de 20 à 25 %. L'incidence augmente fortement avec l'âge; il est rare chez les moins de 40 ans, et légèrement plus fréquent chez les hommes. L'hypertension est le facteur de risque que l'on peut traiter le plus facilement. En dehors de l'hôpital, pour faciliter la reconnaissance précoce des symptômes d'AVC et permettre une intervention rapide, les ambulanciers ou les proches utilisent le test FAST pour *face, arm, speech, time*, c'est-à-dire faiblesse de l'élocution et/ou du bras, dysphasie.

Définitions

- Un *AVC* est défini comme la manifestation rapide d'un déficit neurologique (généralement focal), conséquence d'une lésion vasculaire, et associé à l'infarcissement du tissu nerveux central. Un AVC est dit constitué quand le déficit neurologique a atteint son maximum (généralement dans les 6 heures).
- Un *AVC évolutif* se caractérise par l'aggravation des symptômes et des signes généralement dans les 24 heures suivant les premières manifestations.
- Un *AVC mineur* permet au patient de récupérer sans déficit neurologique important, habituellement en 1 semaine.
- Un *accident ischémique transitoire* (AIT) est un épisode transitoire de dysfonctionnement neurologique causé par une ischémie cérébrale focale, médullaire ou rétinienne, sans infarctus aigu. Les AIT ont tendance à récidiver et peuvent annoncer un AVC thrombo-embolique.

Physiopathologie

Dans les maladies vasculaires cérébrales, différents processus pathologiques causent des événements cliniques semblables.

AVC constitué

La plupart des AVC (85 %) sont causés par un infarctus cérébral dû à une embolie ou thrombose artérielle. Celle-ci se forme sur le site d'une plaque athéromateuse dans les artères carotides, vertébrales ou cérébrales. Les emboles proviennent de plaques d'athérome des artères carotides/vertébrobasilaires, ou de thrombus pariétaux cardiaques (par exemple à la suite d'un infarctus du myocarde) ou de l'oreillette gauche en cas de fibrillation auriculaire. Dans environ 15 % des cas, l'AVC est causé par une hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne.

Moins fréquemment, le tableau clinique d'AVC peut être causé par une thrombose veineuse intracrânienne, une rechute de sclérose en plaques ou une lésion compressive cérébrale, par exemple une tumeur ou un abcès. Dans ces derniers cas, les symptômes et les signes se manifestent habituellement beaucoup plus lentement que lors d'un AVC. Chez les jeunes adultes, un cinquième des AVC sont causés par une dissection des artères carotidiennes ou vertébrales permettant au sang de s'infiltrer dans la paroi de l'artère et d'obstruer la lumière. Il faut envisager ce diagnostic chez les patients qui ont éprouvé une douleur cervicale, qui ont subi un traumatisme ou une manipulation du cou. Le diagnostic repose sur l'IRM avec angiographie.

Accidents ischémiques transitoires

Les AIT sont habituellement la conséquence du passage de micro-emboles (ils se dissolvent ensuite) qui se détachent de plaques d'athérome ou de thrombus pariétaux cardiaques (voir AVC ci-dessus). Les facteurs de risque et les causes des AIT sont les mêmes que ceux des AVC thrombo-emboliques. Un AIT peut aussi être causé par une baisse temporaire de la perfusion cérébrale (par exemple en cas de troubles du rythme cardiaque ou de grave hyper- ou hypoperfusion); rarement, une tumeur ou un hématome sous-dural produira un tableau clinique similaire.

Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque d'AVC thrombo-emboliques sont ceux de l'athérome, c'est-à-dire l'hypertension, le diabète, le tabagisme et l'hyperlipidémie. D'autres sont l'obésité, les contraceptifs oraux contenant des estrogènes, une consommation excessive d'alcool et la polyglobulie (syndromes d'hyperviscosité). Une fibrillation auriculaire est un facteur de risque majeur d'AVC embolique (taux de 1 à 5 % par an selon l'âge). Des causes rares d'AVC sont la migraine, une vasculite, la cocaïne (en provoquant une vasoconstriction), le syndrome des antiphospholipides (voir chap. 7) et les thrombophilies, qui prédisposent à une thrombose veineuse cérébrale.

Accidents ischémiques transitoires (AIT)

Il s'agit d'un déficit neurologique focal avec des symptômes dont l'ampleur est maximale au début et qui durent habituellement 5 à 15 minutes; une aggravation progressive suggère une pathologie différente, comme une démyélinisation, une tumeur ou une migraine. Le tableau clinique dépend du site cérébral impliqué (tableau 17.8). Une amaurose fugace est une cécité monoculaire transitoire et indolore à la suite du passage d'un embole dans les artères rétiniennes. Un étourdissement, une perte de conscience ou une perte de mémoire temporaire (amnésie globale transitoire) survenant de manière isolée ne peuvent être considérés comme un AIT. L'anamnèse et l'examen physique doivent contribuer à la recherche des facteurs de risque et des sources possibles d'embolies (fibrillation auriculaire, lésion valvulaire, souffle carotidien).

Examens

Le diagnostic d'AIT est clinique.

- Du *sang* est prélevé pour les examens suivants : glycémie, hémogramme (recherche de polyglobulie), VS (élevée dans les rares cas de vasculite), dosages de créatinine, des électrolytes, du cholestérol et calcul du RIN (en cas de traitement à la warfarine).
- L'*imagerie cérébrale* par IRM de diffusion, interprétée avec l'aide d'un spécialiste, doit être effectuée dans les 24 heures chez les patients ayant un score ABCD2 ≥ 4 (tableau 17.9) ou si les épisodes d'AIT deviennent plus fréquents (≥ 2 par semaine); ces patients sont les plus à risque d'AVC. Une TDM est utilisée lorsque l'IRM est contre-indiquée ou indisponible. Chez les patients à faible risque, l'imagerie cérébrale doit être réalisée dans la semaine.
- L'*imagerie de la carotide* par échographie-Doppler duplex, pratiquée idéalement moins de 1 semaine après l'apparition des symptômes, sert à la recherche de plaques d'athérome et de sténose de la carotide. Si l'échographie suggère qu'il y a sténose, son importance pourra être évaluée au moyen d'une angiographie par IRM ou TDM.

Tableau 17.8. Caractéristiques des accidents ischémiques transitoires dans différents territoires artériels

Symptômes du territoire carotidien	Symptômes du territoire vertébrobasilaire
Amaurose fugace	Diplopie, vertiges, vomissements
Aphasie	Suffocation et dysarthrie
Hémiparésie	Ataxie
Perte hémisensorielle	Perte hémisensorielle
Perte visuelle hémianopsique	Perte visuelle hémianopsique ou bilatérale
	Tétraparésie
	Perte de conscience (rare)

Tableau 17.9. Risque ABCD2 d'AVC après une attaque ischémique transitoire (AIT)

	Score
Âge ≥ 60 ans (A)	1 point
Pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg ou diastolique ≥ 90 mmHg (B, *blood pressure*)	1 point
Caractéristiques cliniques (C) Faiblesse unilatérale Trouble de la parole sans faiblesse	2 points 1 point
Durée de l'AIT (D) ≥ 60 minutes 10–59 minutes	2 points 1 point
Présence d'un diabète (D)	1 point

Le risque d'AVC dans les deux jours est de 4,1 % avec un score 4–5 et de 8,1 % avec un score de 6–7.

Traitement

- *Traitement antithrombotique.* L'aspirine, 300 mg, doit être prise immédiatement et continuée à long terme (75 mg une fois par jour) avec du dipyridamole à libération modifiée (200 mg deux fois par jour). Le clopidogrel (75 mg par jour) est prescrit aux patients intolérants à l'aspirine. Une anticoagulation à long terme à la warfarine (après l'imagerie cérébrale) est instaurée en cas de fibrillation auriculaire, de certaines lésions valvulaires (non infectées) ou de cardiomyopathie dilatée.
- *Autre prévention secondaire.* Des modifications du style de vie et un traitement réducteur du risque s'imposent. Le contrôle de l'hypertension (voir chap. 10) est la mesure principale dans la

prévention des AVC. Une statine (par exemple 40 mg de simvastatine par jour) devrait être prescrite aux patients avec un cholestérol total > 3,5 mmol/l ou un cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité > 2,5 mmol/l.

- *Endartériectomie carotidienne.* Elle est recommandée chez les patients avec une sténose de la carotide interne > 70 %. Une intervention réussie réduit d'environ 75 % le risque de nouveaux épisodes d'AIT ou d' AVC. L'endartériectomie a une mortalité d'environ 3 % et un risque équivalent d'AVC.

Après un AIT, les patients devraient éviter de conduire pendant un mois.

Infarctus cérébral

La plupart des infarctus cérébraux thromboemboliques provoquent un tableau clinique d'AVC évident. L'ischémie qui fait suite à l'occlusion vasculaire cause la nécrose de cellules cérébrales; celles-ci s'entourent alors d'une zone œdémateuse, qui s'effacera ensuite progressivement et reprendra ses activités neurologiques.

Caractéristiques cliniques

En théorie, en connaissant la neuroanatomie et la vascularisation (fig. 17.1 et 17.9), on devrait être capable de prévoir quel déficit neurologique

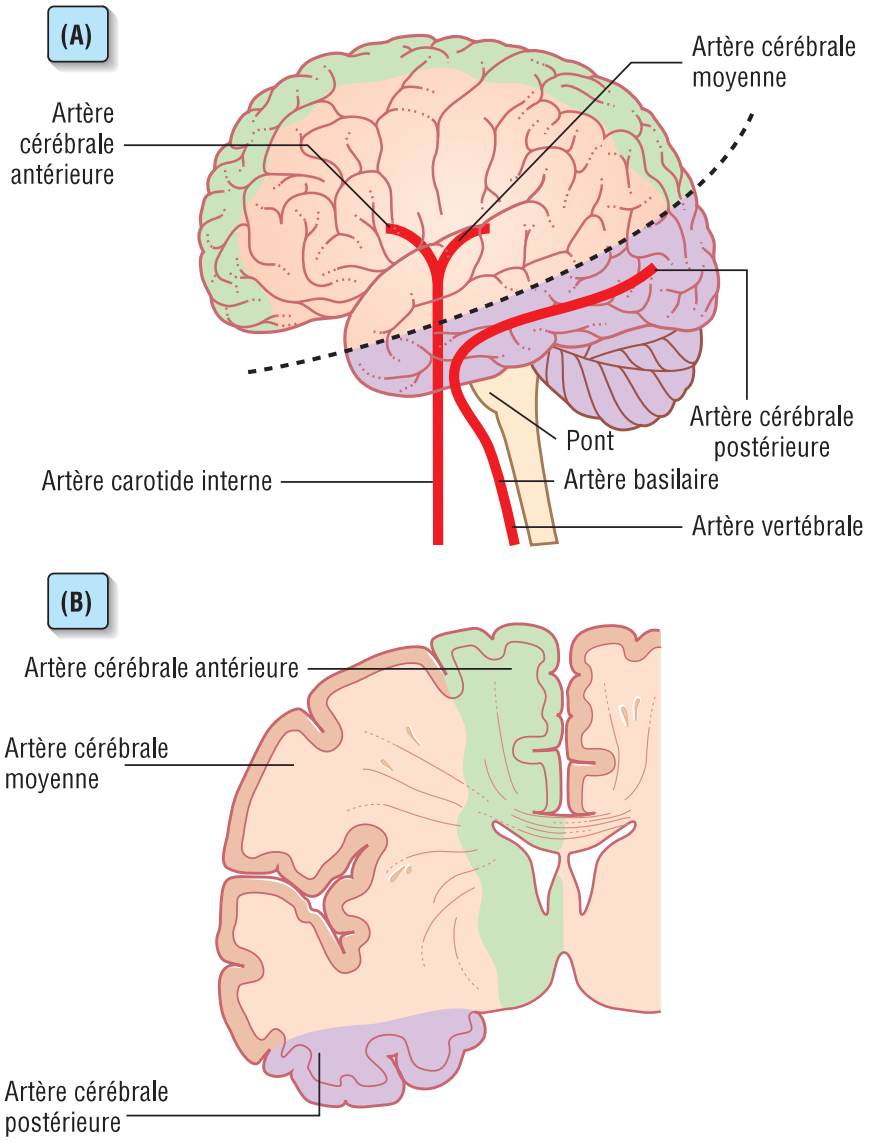


Figure 17.9. Réseau artériel cérébral.
(**A**) La zone au-dessus de la ligne pointillée est irriguée par la carotide interne et la zone en dessous de la ligne par l'artère vertébrale. (**B**) Coupe frontale du cerveau. L'artère cérébrale antérieure irrigue la face médiane de l'hémisphère et l'artère cérébrale moyenne la surface latérale de l'hémisphère, y compris la capsule interne.

sera causé par l'occlusion d'un vaisseau donné. Cependant, en pratique, l'apport sanguin fourni par les collatérales rend l'interprétation difficile.

Infarctus d'un hémisphère cérébral

L'AVC le plus fréquent est l'hémiplégie causée par une occlusion d'une branche de l'artère cérébrale moyenne qui irrigue la capsule interne, zone étroite de fibres motrices et sensorielles qui vont du tronc cérébral au cortex (fig. 17.1). La lésion se manifeste par des signes controlatéraux : hémiplégie (bras > jambe), perte hémisensorielle, faiblesse faciale de type motoneurone supérieur avec hémianopsie. Au début, le patient a une hémiplégie hypotonique avec diminution des réflexes ; en quelques jours, celle-ci devient spastique, avec une augmentation des réflexes et une réaction plantaire en extension (signe de Babinski), c'est-à-dire une lésion du type motoneurone supérieur (tableau 17.4). La faiblesse peut disparaître progressivement au fil des jours ou des mois. Les infarctus lacunaires, limités à de petites zones tissulaires, entraînent des déficits localisés, par exemple un AVC uniquement moteur ou uniquement sensoriel.

Infarctus du tronc cérébral

Cette localisation provoque des dysfonctionnements complexes selon les sites concernés.

- Le *syndrome médullaire latéral*, le plus commun des syndromes vasculaires du tronc cérébral, est provoqué par l'occlusion de l'artère cérébelleuse inférieure postérieure. Il se manifeste soudainement par des vomissements et des vertiges, un syndrome de Claude Bernard-Horner homolatéral, un engourdissement du visage, des signes cérébelleux et une paralysie palatine avec un réflexe nauséeux diminué. Au côté opposé à la lésion, la sensibilité à la douleur et à la température est perdue.
- Un *coma* à la suite de l'implication du système d'activation réticulaire.
- Le *syndrome de verrouillage* (ou *locked-in*) dans lequel tous les muscles volontaires sont paralysés, sauf ceux qui contrôlent les mouvements oculaires, est causé par un infarctus du tronc cérébral supérieur.
- Une *paralysie pseudobulbaire* (voir plus haut) est causée par un infarctus dans la partie inférieure du tronc cérébral.

Démence par infarctus multiples

La démence par infarctus multiples (démence vasculaire) est un syndrome causé par de multiples petits infarctus corticaux, entraînant une perte intellectuelle généralisée, chaque infarctus contribuant successivement à l'aggravation. Outre la démence, le tableau final comprend une paralysie pseudobulbaire et une démarche traînante ressemblant à celle de la maladie de Parkinson.

Soins

L'AVC est une urgence médicale – « le temps perdu est du cerveau perdu ». L'encadré 17.1 – Urgence résume les mesures immédiates. Les patients avec un infarctus cérébelleux causant une hydrocéphalie

ENCADRÉ 17.1 – URGENCE

Traitement immédiat d'un AVC

Examens

▸ *TDM cérébrale (ou IRM).* Montre le site de la lésion ; distingue la cause ischémique ou hémorragique de l'AVC ; identifie les affections qui imitent un AVC, par exemple une tumeur cérébrale ou un abcès. L'imagerie est pratiquée immédiatement (au prochain créneau horaire) dans les circonstances suivantes :
– le patient s'est présenté dans un délai permettant la thrombolyse
– une anticoagulation précoce est indiquée
– antécédent récent de blessure à la tête
– forte céphalée à l'apparition des symptômes d'AVC
– le patient est sous traitement anticoagulant ou a une tendance connue aux saignements
– diminution du niveau de conscience (score de Glasgow < 13).
Sinon, l'imagerie cérébrale est effectuée dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes. L'IRM est indiquée si la pathologie sous-jacente est incertaine, le diagnostic est douteux (la TDM peut ne pas montrer un infarctus dans les premières heures) ou si l'imagerie est retardée de plus de 10 jours après l'AVC.

▸ *Tests sanguins* : ils sont les mêmes que pour un AIT (voir texte).

▸ *ECG* : pour détecter une fibrillation auriculaire ou un infarctus du myocarde.

Traitement

▸ *Aspirine.* 300 mg par jour (voie orale, sonde nasogastrique ou voie rectale) administrés dès que possible après l'apparition des symptômes de l'AVC et dès que le diagnostic d'hémorragie intracérébrale a été exclu par l'imagerie cérébrale.

ENCADRÉ 17.1 – SUITE

- *Thrombolyse*. L'altéplase (tPA; voir chap. 5) par voie intraveineuse améliore le pronostic fonctionnel si elle est administrée dans les 4,5 heures suivant l'apparition des symptômes d'*AVC ischémique aigu*. Dès que l'hémorragie a été exclue dans le service d'urgences, l'altéplase est administrée immédiatement, à la condition que le patient soit pris en charge ensuite dans une unité pour AVC aigu supervisée par un spécialiste. Les contre-indications sont énumérées en fin de chapitre 5.
- *Hypertension*. Durant la phase aiguë, la pression artérielle ne doit être abaissée que si des complications d'hypertension comme une encéphalopathie hypertensive, une insuffisance cardiaque ou une dissection aortique sont à craindre.

Soins de soutien

- *Unité pour AVC*. Les soins administrés dans une unité spécialisée s'avèrent plus efficaces que la prise en charge dans un service général.
- *Déglutition et alimentation*. La dysphagie est fréquente et peut causer une pneumonie par aspiration et une dénutrition. Dès l'admission, une personne qualifiée doit évaluer la déglutition et, si cet examen révèle des difficultés, un orthophoniste devra intervenir dans les 24 à 72 heures. Une alimentation par sonde nasogastrique de petit calibre ou une gastrostomie percutanée peut être nécessaire.
- *Patient inconscient*. Assurer les diverses mesures de soutien; en particulier, veiller à l'hydratation et à la prévention des escarres par une mobilisation fréquente.
- *Prévention des thromboses veineuses profondes*. Les bas de contention suffisent; l'héparine n'est pas nécessaire.

ou un infarctus cérébral étendu avec œdème cérébral et risque d'enclavement devraient être adressés immédiatement en neurochirurgie.

Chez les jeunes patients atteints d'un AVC inexpliqué, une étude approfondie de la coagulation et la recherche de certains autoanticorps sont nécessaires pour la détection de signes d'affections prédisposant à une thrombophilie. L'échocardiographie (en cas de suspicion d'AVC lié à une cardio-embolie) et la sérologie de la syphilis sont indiquées chez certains patients. En cas de thrombose veineuse cérébrale, une anticoagulation est lancée immédiatement, mais dans la fibrillation auriculaire, elle sera retardée de 14 jours après l'accident ischémique en raison du risque de saignement dans la zone infarcie. L'imagerie carotidienne, la thérapie antithrombotique et la prévention secondaire seront appliquées de la même manière que pour un AIT (voir ci-dessus). Une endartériectomie de la carotide interne ou la pose d'une endoprothèse réduit le risque de récidive d'AVC de 75 % chez les patients qui ont eu un infarctus et qui ont une sténose de la carotide interne qui réduit la lumière artérielle de plus de 70 %. Elle est envisagée chez les patients avec un AVC non invalidant et qui sont susceptibles d'une récupération fonctionnelle satisfaisante.

Les autres mesures thérapeutiques pour les patients victimes d'AVC doivent se focaliser sur l'identification et le traitement des facteurs de risque (voir plus haut) et sur la réadaptation visant à restaurer la fonction. Les soins optimaux seront assurés par une unité de réadaptation post-AVC; celle-ci offre des services multidisciplinaires, coordonne les soins médicaux liés à l'invalidité et forme ceux qui devront poursuivre les soins. La physiothérapie est particulièrement utile dans les premiers mois pour réduire la spasticité et les contractures et apprendre aux patients comment utiliser les dispositifs d'aide à la marche. Après la récupération, l'ergothérapeute joue un rôle précieux dans l'évaluation des besoins de la vie quotidienne et comment y répondre par l'organisation et la fourniture d'aides diverses, notamment des adaptations dans le logement : aménagement de la rampe d'escalier, installation d'un lève-personne ou utilisation d'un fauteuil roulant. De nombreux sites Internet offrent des informations utiles aux patients et à leur famille.

Pronostic

Environ un quart des patients meurent dans les deux années qui suivent un AVC; le pronostic est encore plus mauvais pour les hémorragies cérébrales. Une amélioration progressive suit habituellement un AVC, un plateau étant atteint 3 à 4 mois après l'accident. Cependant, un tiers des survivants à long terme restent en permanence dépendants. Seulement 25 % des patients reviennent à un niveau de participation aux occupations quotidiennes et d'activité physique comparable à celui des personnes vivant dans la même communauté et qui n'ont pas eu d'AVC. Environ 10 % de tous les patients subiront un nouvel AVC dans l'année qui suit le premier.

Hémorragie intracrânienne primaire

Hémorragie intracérébrale

Les principaux facteurs de risque d'hémorragie intracérébrale sont l'hypertension, la consommation excessive d'alcool, la vieillesse et le tabagisme. Ces facteurs altèrent progressivement les petits vaisseaux et contribuent à la formation d'anévrismes artériels, qui finissent par se rompre. La conséquence est un AVC soudain (voir ci-dessus) avec perte de conscience, souvent précédée d'une violente céphalée. L'imagerie cérébrale par TDM ou IRM fournit le diagnostic. Les anticoagulants doivent être arrêtés en cas d'hémorragie intracérébrale et les effets inversés par un concentré de complexe prothrombinique. La décision de reprendre les anticoagulants (arrêtés généralement pendant 7 à 10 jours après une hémorragie intracérébrale) est prise au cas par cas. L'intervention immédiate d'un neurochirurgien est nécessaire en cas d'aggravation progressive du coma, de compression du tronc cérébral par l'hématome ou d'hydrocéphalie causée par un hématome cérébelleux obstruant les voies de drainage du LCR.

Hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA)

Par hémorragie sous-arachnoïdienne, on sous-entend que l'accident est survenu spontanément ; il faut donc le distinguer du saignement méningé provoqué par un traumatisme.

Incidence

L'HSA représente 5 % des AVC et a une incidence annuelle de 6 pour 100 000. L'âge moyen des patients lors de l'accident est de 50 ans.

Étiologie

Une HSA est causée par :

- la rupture d'un anévrisme sacciforme dans 70 % des cas ; ces lésions, acquises, sont le plus souvent situées à des points de branchement (fig. 17.10) des principales artères parcourant l'espace sous-arachnoïdien à la base du cerveau (cercle de Willis) ;
- des malformations artérioveineuses congénitales dans 10 % des cas.

Dans 20 % des cas, aucune lésion ne peut être trouvée.

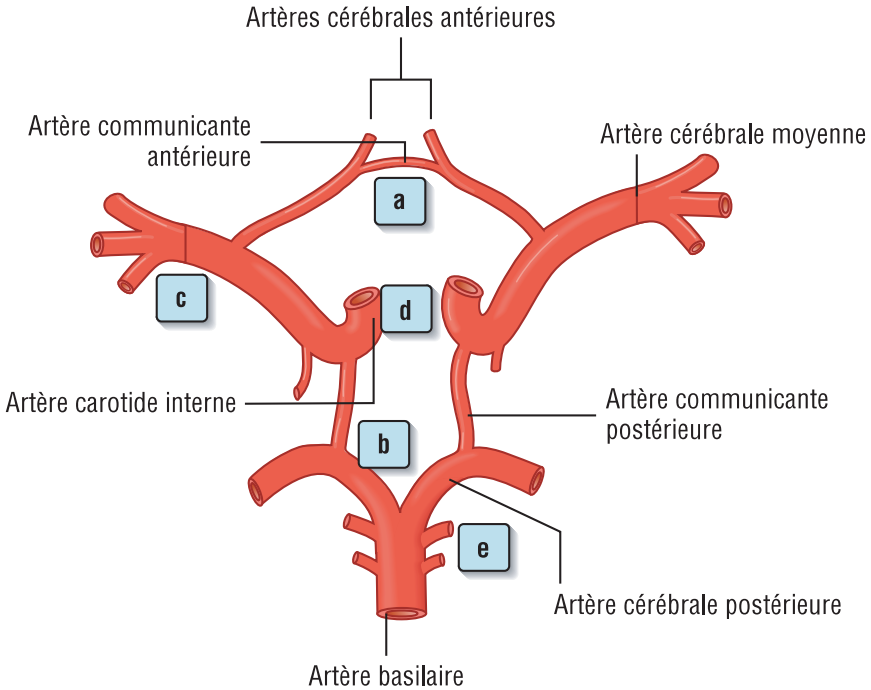


Figure 17.10. Artères cérébrales principales montrant le cercle de Willis et les sites d'anévrismes ampullaires les plus fréquents.
Incidence, a–e, en ordre décroissant : a, artère communicante antérieure ; b, origine de l'artère communicante postérieure ; c, trifurcation de l'artère cérébrale moyenne ; d, terminaison de l'artère carotide interne ; e, artère basilaire.

Caractéristiques cliniques

La plupart des anévrismes intracrâniens restent asymptomatiques jusqu'à ce qu'ils se rompent et provoquent une HSA. Certains, cependant, se manifestent par leur effet de masse ; le symptôme le plus fréquent est alors une paralysie douloureuse du 3e nerf (voir plus haut). La présentation d'une HSA se caractérise par des maux de tête, violents et soudains, souvent occipitaux ; ils atteignent une intensité maximale immédiatement ou en quelques minutes. La douleur est généralement décrite comme « pire que jamais » et une telle céphalée n'a jamais été ressentie auparavant. Elle est souvent accompagnée de nausées et de vomissements, et parfois d'une perte de conscience. L'examen peut révéler des signes d'irritation méningée (raideur de nuque et signe de Kernig), des symptômes neurologiques focaux et des hémorragies sous-hyaloïdes (entre la rétine et la membrane du vitré) avec ou sans œdème papillaire. Certains patients ont ressenti de légers maux de tête, prémonitoires, quelques jours avant l'hémorragie majeure.

Examens

- La TDM est l'examen de choix et doit être effectuée dès que possible. Si elle l'est dans les 24 heures de l'hémorragie, elle montre du sang dans les méninges ou dans les ventricules dans 95 % des cas ; plus tard, la sensibilité diminue.
- La ponction lombaire (PL) est indiquée en cas de forte suspicion clinique, alors que la TDM est normale. Une augmentation de pigments (bilirubine et/ou oxyhémoglobine provenant des globules rouges lysés et phagocytés) est l'observation prouvant le diagnostic d'HSA. La PL doit être effectuée au moins 12 heures après l'apparition des symptômes ; ce délai est nécessaire pour que l'hémoglobine soit dégradée suffisamment en oxyhémoglobine et bilirubine. La détection d'oxyhémoglobine sans bilirubine rend moins probable l'HSA. Les pigments dans le LCR sont détectés par spectrophotométrie du surnageant après centrifugation de la dernière fraction de LCR prélevée à la PL. L'échantillon doit être protégé de la lumière. La bilirubine peut être détectée dans le LCR jusqu'à un maximum de 2 semaines après l'HSA.
- En vue de la localisation de la rupture vasculaire, une angio-IRM est effectuée chez tous les patients pouvant supporter une intervention chirurgicale.

Soins

Les soins immédiats sont le repos au lit et des mesures de soutien avec un contrôle attentif de l'hypertension. Afin de réduire le spasme de l'artère cérébrale, une cause d'ischémie et une nouvelle détérioration neurologique, on administre de la nimodipine, un agent bloquant des canaux calciques, par la bouche (60 mg toutes les 4 heures) ou par une perfusion intraveineuse (1 à 2 mg par heure par une voie centrale). L'hyponatrémie (qui contribue à une ischémie cérébrale retardée) est due à la perte de sel urinaire ; pour la corriger, des perfusions intraveineuses abondantes de solution saline à 0,9 % peuvent être nécessaires. Pour tous les patients, un neurochirurgien doit être consulté. De nouvelles hémorragies peuvent être évitées par un clippage chirurgical de l'anévrisme ou par l'insertion d'un fil spiralé (embolisation) sous contrôle radiologique. Pour la prévention secondaire, le traitement de l'hypertension et la nécessité d'arrêter de fumer sont particulièrement importants ; aussi faut-il que les patients en soient bien conscients.

Pronostic

Environ 50 % des patients décèdent soudainement ou rapidement après l'hémorragie ; ensuite, 10 à 20 % vont encore mourir de saignement au cours des premières semaines d'hospitalisation. Pour les survivants, le score de Glasgow à l'admission a une grande valeur pronostique : les patients avec un score > 12 ont habituellement un pronostic favorable, mais lorsque les scores sont inférieurs, les patients risquent de garder des déficits neurologiques graves.

Hématome sous-dural (HSD)

Il s'agit d'une accumulation de sang dans l'espace sous-dural après la rupture d'une veine allant de l'hémisphère au sinus sagittal. L'HSD est presque toujours la conséquence d'une blessure à la tête, souvent mineure ; des semaines ou des mois peuvent séparer le traumatisme et la manifestation des symptômes. Les patients âgés et les personnes alcooliques sont particulièrement exposés, car ils sont prédisposés aux accidents et l'atrophie cérébrale rend les veines plus sensibles à la rupture. Les principaux symptômes cliniques sont des céphalées, de la somnolence et de la confusion, qui peuvent fluctuer. Le diagnostic est généralement

posé par TDM, et le traitement est l'ablation chirurgicale de l'hématome.

Hémorragie extradurale

Les hématomes extraduraux sont causés par des traumatismes qui fracturent l'os temporal et rompent l'artère méningée moyenne sous-jacente. Le tableau clinique est celui d'un traumatisme crânien avec une brève période d'inconscience suivie d'une période de récupération. Mais ensuite, si un drainage chirurgical n'est pas immédiatement réalisé, l'état du patient se détériore rapidement, des troubles neurologiques focaux se manifestent et la conscience se dégrade.

Épilepsie et perte de conscience

Épilepsie

Une crise d'épilepsie est une convulsion ou un événement anormal transitoire causé par une décharge paroxystique des neurones cérébraux. L'épilepsie est la tendance continue à la répétition de tels épisodes. L'épilepsie est fréquente ; 2 % de la population européenne ont au moins deux crises au cours de leur vie, et 0,5 % en souffrent régulièrement.

Classification

Les crises sont classées cliniquement comme partielles ou généralisées (tableau 17.10). Dans les premières, seule une zone du cerveau, par exemple le lobe temporal, est impliquée lors du déclenchement, mais celles-ci peuvent devenir plus tard généralisées (crises tonicocloniques secondairement généralisées).

- *Crises tonicocloniques généralisées (crises de grand mal).* Elles commencent soudainement par une phase tonique, c'est-à-dire un état rigide, suivie d'une convulsion (phase clonique) dans laquelle les muscles sont pris de secousses rythmiques. L'épisode dure généralement quelques secondes ou minutes ; il peut être associé à une morsure de la langue et à une perte d'urine. Il est suivi d'une période de somnolence ou de coma pouvant durer plusieurs heures.
- *Crises d'absence typiques (petit mal).* Il s'agit en général d'un trouble de l'enfance ; pendant quelques secondes seulement, l'enfant cesse son activité, pâlit et son regard reste vide. L'électroencéphalogramme (EEG) montre une succession caractéristique d'ondes et de pics de 3 Hz. Ces enfants atteints de petit mal risquent, au cours de leur vie adulte, de subir des crises tonicocloniques généralisées.
- *Crises myocloniques toniques et akinétiques.* Elles se manifestent par des secousses musculaires isolées (myocloniques), un raidissement corporel intense (toniques) ou la cessation des mouvements, avec chute et perte de conscience (akinétiques).
- Les *crises partielles* impliquent une activité épileptique dans une partie du cerveau et sont soit simples (n'affectent pas la conscience ni la mémoire), soit complexes (affectent la conscience ou la mémoire, avant, pendant ou immédiatement après la crise). Les patients atteints de crises focales ont des symptômes en fonction de

Tableau 17.10. Types courants des crises d'épilepsie

Types de crises généralisées
Activité électrique anormale bilatérale avec des manifestations motrices bilatérales et un état de conscience altéré
Crises d'absence (petit mal)
Crises tonicocloniques généralisées (grand mal)
Crises myocloniques
Crises toniques
Crises akinétiques
Types de crises partielles
L'activité électrique commence dans une zone du cerveau
Crises partielles simples (sans altération de la conscience, par exemple crises jacksoniennes)
Crises partielles complexes (avec altération de la conscience)
Crises partielles évoluant vers des crises tonicocloniques
Crises tonicocloniques généralisées apparentes, avec début focal apparaissant à l'ECG, mais pas dans le tableau clinique
Crises inclassables
Crises qui n'entrent dans aucune des catégories reprises ci-dessus

la zone du cerveau où débute la crise, souvent le lobe temporal. Les crises peuvent se généraliser et affecter l'ensemble du cerveau (généralisation secondaire). Les crises jacksoniennes (motrices) proviennent du cortex moteur. Elles aboutissent généralement à des mouvements saccadés, commençant généralement au coin de la bouche, au pouce ou à l'index, et s'étendant aux membres du côté opposé au foyer épileptique. Une paralysie des membres concernés peut suivre pendant plusieurs heures (paralysie de Todd). Les crises du lobe temporal sont associées à des hallucinations olfactives et visuelles, à un regard vide, des sentiments d'irréalité (jamais vu) ou de familiarité excessive (déjà vu) dans la perception de l'environnement.

Étiologie et facteurs précipitants

Chez des patients sensibles, des lumières clignotantes ou le scintillement d'un écran de télévision peuvent suffire à déclencher une crise. Dans moins d'un tiers des cas, on trouve une cause à l'épilepsie. Les mieux connues sont les maladies cérébrovasculaires (15 %), les tumeurs cérébrales (6 %), les crises liées à l'alcool (6 %), et l'épilepsie post-traumatique (2 %) ; d'autres causes intracérébrales sont nettement plus rares. Parfois, des convulsions surviennent à la suite de troubles métaboliques : hypoglycémie, hypoxie aiguë, hypocalcémie, hyponatrémie, urémie ou insuffisance hépatocellulaire.

Environ 30 % des patients ont un parent au premier degré atteint d'épilepsie, mais le mode exact de transmission est inconnu. Des épilepsies primaires sont dues à un développement anormal du contrôle neuronal ; les anomalies concernent les connexions synaptiques ainsi que la distribution et la libération de neurotransmetteurs.

Évaluation et examens

L'évaluation d'un patient pouvant souffrir d'épilepsie passe par trois étapes.

1. Confirmer qu'il s'agit bien d'épilepsie. Le diagnostic est clinique et une description détaillée de l'attaque par un témoin oculaire est particulièrement utile. Des troubles entraînant de brèves altérations de la conscience doivent être différenciés de l'épilepsie (tableau 17.3).
2. Déterminer le type de crise du patient (voir « Classification » plus haut).
3. Identifier toutes les causes à la base de l'épilepsie :

- l'EEG sert à la classification de l'épilepsie et confirme la suspicion clinique. Le tracé est souvent normal entre les crises et des anomalies « non spécifiques », de faux positifs, peuvent être constatées chez des personnes non épileptiques. Durant une crise, l'EEG est presque toujours anormal et montre typiquement un foyer de pics corticaux (par exemple dans un lobe temporal) ou une activité généralisée de pics et d'ondes. Lorsque le diagnostic d'épilepsie est mis en doute, l'EEG peut être enregistré par un système vidéo ;
- pour tout nouveau cas, l'imagerie cérébrale est indiquée afin d'exclure une éventuelle lésion sous-jacente. Dans un contexte d'urgence, une TDM sert à rechercher une masse intracrânienne, par exemple une tumeur. L'IRM avec visualisation de l'hippocampe est couramment utilisée dans l'étude de l'épilepsie.

Soins

Mesures d'urgence

L'intervention d'urgence est d'abord d'éviter, autant que possible, que le patient ne se blesse et de s'assurer que les voies respiratoires restent dégagées. La plupart des crises s'arrêtent spontanément. Une crise prolongée (plus de 3 minutes) ou des crises répétées sont traitées par le diazépam ou le lorazépam administré par voie rectale (10 mg) ou IV. La répétition avec de brèves périodes de récupération peut aboutir à l'état de mal.

État de mal épileptique

Il s'agit d'une urgence médicale. Les crises sont continues sans reprise de conscience. Lorsque des crises de grand mal se succèdent, une insuffisance cardiorespiratoire peut entraîner la mort. Chez un épileptique connu, les facteurs précipitants peuvent être l'arrêt brutal du traitement antiépileptique, une maladie intercurrente, l'abus d'alcool et une observance thérapeutique insuffisante ; plus de 50 % de tous les épisodes surviennent chez des patients sans antécédents d'épilepsie. Hors de l'hôpital, le traitement est le diazépam par voie rectale ou le midazolam par voie orale (10 mg). L'encadré 17.2 – Urgence

ENCADRÉ 17.2 – URGENCE

Soins et examens en cas d'état de mal épileptique

Mesures générales

- Administrer de l'oxygène
- Préparer un accès à une veine de gros calibre; de nombreux anticonvulsivants peuvent causer une phlébite
- Surveillance cardiorespiratoire et oxymétrie de pouls
- Thiamine, 250 mg IV en 10 minutes, en cas de signes suspects de dénutrition ou d'abus d'alcool. Au Royaume-Uni, on combine vitamines B et C; les contenus d'ampoules à haute teneur sont mélangés et injectés par voie IV en 10 minutes

Contrôle des crises

- *Première ligne*. Lorazépam 4 mg IV à 2 mg/min; en l'absence de réponse, l'injection est répétée après 10 minutes. Si l'administration IV est impossible, il faut recourir au diazépam par voie rectale (10–20 mg). Le lorazépam peut provoquer une dépression respiratoire et de l'hypotension; un équipement de réanimation doit donc être disponible.
- *Deuxième ligne*. Si les crises persistent, il faut injecter de la phénytoïne 18 mg/kg IV 50 mg/min ou de la fosphénytoïne. Les deux peuvent causer des troubles du rythme cardiaque, et une surveillance par ECG est nécessaire.
- *Troisième ligne*. Phénobarbital 15 mg/kg avec un débit ne dépassant pas 100 mg/min; à répéter, si nécessaire, à intervalles de 6–8 heures. Si les crises persistent malgré ces mesures, il faut recourir alors à une anesthésie générale au tiopental ou au propofol avec ventilation assistée.

Examens

- Urgents : glycémie, électrolytes sériques, incluant calcium et magnésium, dépistage de drogue, concentrations des anticonvulsivants
- Envisager une TDM cérébrale, une ponction lombaire et des hémocultures, selon les circonstances cliniques.

résume les soins administrés à l'hôpital. Les cas réfractaires ou de diagnostic douteux (penser au pseudostatus epilepticus – crises non épileptiques de cause psychologique) sont suivis par monitorage EEG. Dès que l'état de mal est sous contrôle, un traitement anticonvulsivant régulier est prescrit afin de prévenir les convulsions ultérieures. L'administration par voie intraveineuse est arrêtée lorsque la thérapie aux anticonvulsivants est établie.

Médicaments antiépileptiques (MAE)

Les MAE sont indiqués quand le diagnostic clinique de crises récurrentes est fermement établi ou après une première crise dont les caractéristiques sont associées à un risque élevé de récidive (EEG anormal et/ou anomalie cérébrale structurelle à l'imagerie). Le traitement est lancé avec un seul antiépileptique de première ligne (tableau 17.11). La monothérapie est le but, et la dose est augmentée jusqu'à la maîtrise des crises ou le dépassement du seuil de tolérance. Des dosages sériques de routine ne sont nécessaires que pour la phénytoïne et le phénobarbital. Ils seront également indiqués si l'on suspecte que le patient ne respecte pas la posologie ou en cas de signes de toxicité. Le tableau 17.11 énumère les effets secondaires idiosyncrasiques (c'est-à-dire non liés à la dose), qui ont tendance à être plus fréquents que les effets dépendant de la dose. Quel que soit l'anticonvulsivant en cause, l'intoxication provoque un syndrome d'ataxie, un nystagmus et une dysarthrie. Les effets secondaires de l'administration chronique de phénytoïne (hypertrophie des gencives, hypertrichose, ostéomalacie et carence en folate) sont réduits par le maintien des taux sériques dans la fourchette thérapeutique. La phénytoïne est un puissant inducteur d'enzymes hépatiques et réduit l'efficacité de la pilule contraceptive. Plusieurs nouveaux médicaments ont été développés mais les opinions divergent encore sur le choix le plus approprié pour chaque type de crise.

Arrêt du médicament

Un retrait progressif des médicaments ne devrait être entrepris que lorsque le patient est resté sans crise durant au moins 2 ans; il réussit dans moins de 50 % des cas. De nombreux patients auront de nouveaux accès, avec en conséquence une menace pour leur emploi et la conduite d'un véhicule (voir ci-dessous).

Traitement neurochirurgical

Parmi les patients dont l'affection est mal contrôlée et qui ont un foyer clairement défini d'activité électrique anormale (< 1 % de tous les patients atteints d'épilepsie), 50 % peuvent être guéris par un traitement chirurgical, par exemple l'ablation du lobe temporal antérieur.

Conseils aux patients

Les patients devraient restreindre leur mode de vie le moins possible, mais suivre quelques conseils simples, par exemple éviter de nager seuls, renoncer

Tableau 17.11. Traitement de première ligne selon le type de crise épileptique

Type de crise	Médicament	Effets secondaires principaux du traitement médicamenteux
Crise tonicoclonique généralisée	Valproate de sodium†	Gain de poids, perte des cheveux, dommage hépatique, dyscrasies
	Lamotrigine	NET
	Carbamazépine	Éruptions, leucopénie, NET
	Topiramate	Perte de poids, lithiase rénale, glaucome
	Phénytoïne*	Éruptions, dyscrasies sanguines, adénopathies, lupus érythémateux disséminé, NET, hypertrophie gingivale, hirsutisme
Petit mal	Valproate de sodium†	
	Ethosuximide	Éruptions, dyscrasies sanguines, terreurs nocturnes
Crises partielles	Lamotrigine	
	Carbamazépine	
	Valproate de sodium†	
	Phénytoïne*	

*Dans les pays en développement.
†À éviter chez les femmes en âge de procréer ; durant la grossesse, il expose le fœtus à un risque élevé de grave malformation congénitale.
NET : nécrolyse épidermique toxique.

aux sports dangereux, comme l'escalade, laisser la porte ouverte lorsqu'ils prennent un bain. Dans les états membres de l'Union européenne, les patients souffrant d'épilepsie (qu'ils soient ou non sous traitement) peuvent conduire un véhicule (voitures, camionnettes, motos) à condition qu'ils n'aient pas eu de crise durant un an. Les patients qui souhaitent conduire des poids lourds (bus, camions, etc.) doivent avoir été exempts de crises et de médicaments antiépileptiques durant au moins 10 ans.

Mouvements anormaux

Le système extrapyramidal est un terme général pour désigner les noyaux gris centraux et leurs connexions avec les autres zones du cerveau, en particulier celles impliquées dans le mouvement. La fonction globale de ce système est le début et la modulation du mouvement. Les troubles extrapyramidaux ou du mouvement sont les suivants :

- syndromes akinétiques rigides, c'est-à-dire un mouvement ralenti avec augmentation du tonus musculaire ;
- dyskinésies – mouvements additionnels incontrôlables.

Le tableau 17.12 énumère les divers types cliniques : la maladie de Parkinson et le tremblement essentiel sont les plus courants.

Tableau 17.12. Mouvements anormaux

Syndromes rigides akinétiques
Maladie de Parkinson idiopathique
Parkinsonisme médicamenteux, par exemple phénothiazines
Parkinsonisme induite par le MPTP
Parkinsonisme postencéphalitique
« Parkinsonisme plus »
Maladie de Wilson
Syndromes rigides akinétiques de l'enfance
Dyskinésies
Tremblement essentiel
Chorée
Hémiballisme
Myoclonie
Tics
Dystonies
Dyskinésies paroxystiques

MPTP : méthyle-phényle-tétrahydropyridine.

Syndromes akinétiques rigides

Maladie de Parkinson idiopathique

La maladie de Parkinson idiopathique (MPI) est une affection neurodégénérative qui se développe principalement chez les personnes âgées.

Le tableau clinique est imputable principalement à l'épuisement progressif des cellules sécrétant la dopamine dans la substantia nigra (substance noire, dite aussi locus niger). La perte de ces neurones, qui sont connectés au striatum, altère l'activité des circuits neuronaux au sein des noyaux gris centraux qui régulent le mouvement. Le manque de dopamine dans les voies non striatales explique la pathologie neuropsychiatrique associée à la MPI. La perte de cellules dans la MPI est probablement due à une accumulation anormale d'α-synucléine liée à l'ubiquitine aboutissant à la formation d'inclusions cytoplasmiques appelées corps de Lewy.

Étiologie

La cause de la maladie est inconnue. Voici une liste de facteurs qui pourraient être impliqués.

- Le MPTP (méthyl-phényle-tétrahydropyridine), une impureté produite lors de la synthèse illégale d'opiacés, induit un parkinsonisme sévère.
- Les survivants d'une épidémie d'encéphalite léthargique au début du XX^{e} siècle ont développé un parkinsonisme. Cependant, il n'existe aucune preuve que la MPI soit causée par une toxine environnementale ou un agent infectieux.
- La maladie de Parkinson est moins répandue chez les fumeurs que chez les abstinents.
- Les facteurs génétiques. Des cas groupés de MPI d'apparition précoce ont été observés dans certaines familles. Des mutations dans les gènes de la parkine, de l'α-synucléine et de l'ubiquitine hydrolase UCH-L1 (*ubiquitin carboxyterminal hydrolase L1*) ont été rapportées dans certaines de ces familles, mais on ignore s'il existe un lien avec les cas plus fréquents et sporadiques de MPI survenant à un âge plus avancé.

Caractéristiques cliniques

En plusieurs mois ou plusieurs années apparaissent les symptômes typiques : tremblements au repos, rigidité, bradykinésie (lenteur des mouvements) et changements de posture. Au début, ces signes prédominent d'un côté.

- *Tremblement.* De manière typique, il est au repos de 4 à 7 Hz (voir « Maladies du cervelet ») ; il affecte surtout les mains (le pouce et les doigts « roulent des pilules ») ; un mouvement volontaire l'atténue, mais l'anxiété l'aggrave.
- *Rigidité.* Elle est due à une augmentation du tonus dans les membres et le tronc. Les membres résistent à l'extension passive tout au long du mouvement (rigidité du « tuyau de plomb », ou de la « roue dentée » lorsqu'elle est associée aux tremblements), contrairement à l'hypertonie due à une lésion des motoneurones supérieurs (voir plus haut), où la résistance s'affaiblit avec la poursuite du mouvement (réflexe du canif).
- *Akinésie* (faiblesse du mouvement). Le début du mouvement est difficile, par exemple commencer à marcher ou se lever d'une chaise. Le visage est inexpressif et le clignement des yeux est rare. La parole est lente et monotone. L'écriture devient petite (micrographie) et tend à s'estomper à la fin d'une ligne.
- *Modifications posturales.* La position penchée vers l'avant est caractéristique. La marche est traînante, mais elle peut s'accélérer, comme si le patient courait après son centre de gravité (festination) ; il ne balance presque pas les bras. La posture est parfois qualifiée de « simiesque » en raison de la flexion vers l'avant, de l'immobilité des bras et du manque d'expression faciale. L'équilibre instable prédispose aux chutes.

Les anomalies motrices peuvent être précédées d'autres symptômes : troubles neuropsychiatriques (dépression, hallucinations, démence, comportements impulsifs), du sommeil (insomnie, fragmentation du sommeil, rêves agités), gastro-intestinaux et du système nerveux autonome (salivation et transpiration excessives, dysphagie, constipation), auxquels s'ajoutent la fatigue et la perte de poids. La maladie s'aggrave progressivement pour aboutir à la mort après 10 à 15 ans, le plus souvent à la suite d'une bronchopneumonie.

Examens

Le diagnostic est clinique. D'autres maladies cérébrales (par exemple une démence vasculaire, des traumatismes crâniens répétés) peuvent causer le tableau clinique du *parkinsonisme*, c'est-à-dire lenteur, rigidité et tremblement ; il peut généralement être différencié de la MPI sur la base de critères cliniques, mais l'imagerie cérébrale (IRM ou TDM) est parfois nécessaire.

Soins

Comme le traitement ne modifie pas l'évolution naturelle, la décision de le commencer repose sur la gravité du handicap auquel le patient est confronté. La liste de médicaments qui pourront être prescrits en premier lieu est donnée ci-après.

- La *lévodopa* (L-dopa, un précurseur de la dopamine) est combinée avec un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique, le bensérazide ou la carbidopa, ce qui permet de réduire les effets secondaires, principalement les nausées, de la L-dopa et de ses métabolites. Au fil des ans, l'efficacité faiblit, même avec des doses croissantes. Les patients peuvent également basculer entre des épisodes de dyskinésie induite par la dopamine (mouvements dystoniques et chorée) et des périodes d'immobilité (syndrome « on-off »).
- Les *agonistes de la dopamine* comprennent certains dérivés de l'ergot de seigle, mais on leur préfère de nouvelles molécules comme le ropinirole, le pramipexole ou la rotigotine. Les effets secondaires possibles sont des troubles du contrôle des impulsions (assuétude aux jeux, achats compulsifs, hypersexualité) et une somnolence diurne excessive.
- Un *inhibiteur de la monoamine oxydase B* (par exemple la sélégiline) inhibe le catabolisme de la dopamine dans le cerveau.

Pour ralentir l'évolution de la maladie et la dyskinésie due aux médicaments à base de lévodopa, les prises du médicament peuvent être rapprochées ou la dose augmentée. On peut aussi ajouter un nouvel agent antiparkinsonien (voir ci-dessus) ou remplacer le premier, par exemple par un inhibiteur de la catéchol-O-méthyl transférase (entacapone, tolcapone), qui ralentit la dégradation périphérique de la L-dopa ; une autre possibilité est le recours à l'apomorphine injectée par pompe sous-cutanée.

- *Traitement additionnel.* La physiothérapie peut améliorer la marche et contribuer à la prévention des chutes. En cas de dépression, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont le traitement de choix. La neurochirurgie stéréotaxique est parfois utilisée pour réduire les fluctuations motrices et la dyskinésie. Des informations et des conseils pour les patients et leurs proches sont accessibles sur de nombreux sites Internet.

Autres syndromes akinétiques rigides

Parkinsonisme médicamenteux

La réserpine, les phénothiazines et les butyrophénones bloquent les récepteurs de la dopamine et peuvent induire un syndrome parkinsonien avec lenteur et rigidité, mais généralement avec peu de tremblement. Ces syndromes ont tendance à ne pas s'aggraver, ils répondent mal à la L-dopa et le traitement correct est l'arrêt du médicament en cause.

« Parkinsonisme plus »

Il s'agit de maladies rares dans lesquelles le parkinsonisme accompagne une autre pathologie. Parmi ces affections, la *paralysie supranucléaire progressive* est la plus commune ; elle se manifeste par une rigidité axiale, de la démence, des signes de parkinsonisme et une parésie du regard. Un autre exemple est l'*atrophie multisystématisée* (neuropathie autonome sévère précoce), comme la dégénérescence olivo-ponto-cérébelleuse et la dysautonomie primitive (syndrome de Shy-Drager). Contrairement à la MPI, ces affections sont peu améliorées par la L-dopa.

Dyskinésies

Tremblement essentiel bénin

Il s'agit généralement d'un tremblement d'origine familiale (autosomique dominant) des bras et de la tête (titubation) qui survient plus fréquemment chez les personnes âgées. Contrairement aux tremblements de la maladie de Parkinson, il ne se manifeste généralement pas au repos, mais bien lors de certaines activités, comme tenir un verre ou une cuillère. Il est aggravé par l'anxiété, mais amélioré par l'alcool, le propranolol, la primidone (un anticonvulsivant) et la mirtazapine (un antidépresseur).

Chorée

La chorée est une succession continue de mouvements saccadés, incontrôlés, passant d'une partie du corps à l'autre. Ceux-ci peuvent interférer avec les mouvements volontaires, mais cessent pendant le sommeil. Le tableau 17.13 énumère les causes de chorée.

Tableau 17.13. Causes de chorée

Maladie de Huntington
Atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne
Chorée de Sydenham
Chorée héréditaire bénigne
Induite par des médicaments : phénytoïne, lévodopa, alcool
Thyrotoxicose
Grossesse et pilule contraceptive
Hypoparathyroïdie
Lupus érythémateux disséminé
Polyglobulie vraie (maladie de Vaquez)
AVC (noyaux gris centraux)
Autres maladies du SNC : tumeur, hématome traumatique sous-dural, suite à un empoisonnement au monoxyde de carbone, maladie de Wilson.

Maladie de Huntington

C'est une maladie rare à transmission autosomique dominante à pénétrance complète. Elle se manifeste d'abord par la chorée et des changements de personnalité, puis évolue inexorablement vers la démence et la mort. Les symptômes commencent habituellement à l'âge mûr. L'origine de la maladie est liée à la protéine *huntingtine*, dont le gène sur le chromosome 4 a été modifié par de nombreuses répétitions du codon CAG. On ignore comment la protéine mutante provoque la maladie. Les ganglions de la base perdent des neurones, ce qui entraîne un épuisement en GABA (acide γ-aminobutyrique) et en acétylcholine, alors que la dopamine est épargnée. Aucun traitement n'arrête la maladie, et les soins sont purement empiriques ; il importe d'informer la famille sur les bases génétiques de l'affection et de fournir les conseils de prévention adéquats.

Hémiballisme

L'hémiballisme est un mouvement de balancement involontaire et violent d'un côté du corps, généralement causé par un infarctus ou une hémorragie dans le noyau sous-thalamique controlatéral.

Myoclonie

On appelle myoclonies des secousses involontaires d'un muscle ou d'un groupe musculaire. L'exemple le plus commun est la myoclonie essentielle bénigne, qui est une secousse soudaine d'un membre ou du corps au moment de l'endormissement. Des myoclonies surviennent également avec l'épilepsie et certaines encéphalopathies.

Tics

Les tics sont des mouvements stéréotypés, brefs et répétés, impliquant généralement le visage et les épaules. Contrairement aux autres mouvements involontaires, ils peuvent habituellement être volontairement maîtrisés.

Dystonies

Les dystonies sont des contractions musculaires spastiques prolongées. Elles peuvent être la manifestation d'une maladie neurologique, par exemple la maladie de Wilson, mais elles sont habituellement focales, de cause inconnue et indépendantes d'un quelconque trouble neurologique, par exemple le blépharospasme (clignotement involontaire et répété des paupières) ou le torticolis spasmodique (la tête est tournée et tenue d'un côté ou tirée vers l'avant ou l'arrière). L'injection dans la cible musculaire d'une quantité infime de toxine botulique (qui inhibe la libération d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses) soulage de manière temporaire. Des dystonies aiguës peuvent être causées par des phénothiazines, des butyrophénones et le métoclopramide. Elles peuvent survenir après une seule dose du médicament, et se manifester par un torticolis spasmodique, un trismus ou des crises oculogyres (le regard est tourné vers le haut de manière soutenue). Les dystonies aiguës répondent rapidement à un agent anticholinergique administré par voie intraveineuse ou intramusculaire, par exemple la benzatropine (1 à 2 mg) ou la procyclidine (5 mg).

Sclérose en plaques (SEP)

La SEP est une maladie auto-immune débilitante et chronique du système nerveux central, dans laquelle de multiples plaques de démyélinisation se forment dans le cerveau et la moelle épinière. Ces plaques se développent à différents moments et dans divers sites, d'où l'ancien nom de « sclérose disséminée ».

Épidémiologie

La SEP commence généralement à l'âge adulte, et la maladie est plus fréquente chez la femme. La SEP affecte 2,5 millions de personnes dans le monde, 400 000 aux États-Unis, 57 000 en France, environ 10 000 en Belgique (données de 2009 fournies par la Fondation Charcot [NdT]). Elle est rare dans les pays tropicaux.

Étiologie

Le mécanisme exact reste inconnu ; on pense que les lymphocytes B et les lymphocytes T CD4 présents dans la matière blanche du cerveau et de la moelle épinière seraient responsables de l'inflammation et de la démyélinisation. Chez un sujet génétiquement prédisposé, une infection durant l'enfance par un agent spécifique (par exemple le virus d'Epstein-Barr [EBV]) favoriserait le développement ultérieur de la SEP. En raison d'un mimétisme moléculaire entre des antigènes nucléaires de l'EBV et des composants de la myéline, celle-ci serait attaquée par les lymphocytes T et les anticorps produits par les lymphocytes B.

Pathologie

L'inflammation, la démyélinisation et la perte axonale sont les principales caractéristiques des plaques et sont responsables des manifestations cliniques. Les plaques se forment autour des veinules et ont une prédilection pour certains sites du SNC : les nerfs optiques, la substance blanche périventriculaire, le tronc cérébral et ses connexions cérébelleuses, ainsi que la moelle épinière cervicale (faisceaux corticospinaux et cordons postérieurs). Les nerfs périphériques ne sont jamais affectés.

Caractéristiques cliniques

Le patient typique se présente comme un jeune adulte (la SEP se déclare rarement avant la puberté ou après 60 ans) ayant connu plusieurs épisodes cliniquement distincts de dysfonction du SNC suivis d'une rémission pendant laquelle les symptômes et les signes se sont atténués durant quelques semaines. La résolution de l'œdème inflammatoire et une remyélinisation partielle expliqueraient la régression des symptômes. La SEP à rechutes et rémissions se manifeste souvent par trois tableaux cliniques caractéristiques : une neuropathie optique, une démyélinisation du tronc cérébral et des lésions de la moelle épinière.

- *Neuropathie optique.* L'inflammation du nerf optique produit une vision floue et des douleurs oculaires unilatérales. Une lésion touchant le début du nerf optique suscite un gonflement du disque (névrite optique) et de la pâleur (atrophie optique). Lorsque l'inflammation touche le nerf optique plus loin de l'œil (névrite rétrobulbaire), l'examen du fond d'œil est normal.
- La *démyélinisation du tronc cérébral* cause une diplopie, des vertiges, de la dysphagie et un nystagmus.
- *Lésions de la moelle épinière.* Les symptômes sensoriels, notamment des engourdissements et des picotements, sont fréquents dans la SEP et reflètent des lésions des cordons spinothalamiques et postérieurs. Une paraparésie spastique est la conséquence des plaques de démyélinisation dans la moelle cervicale ou thoracique.

Certains patients ne connaissent qu'une ou deux attaques avec peu de déficit neurologique résiduel, et restent indemnes durant des années. En revanche, chez d'autres, les déficits neurologiques continuent à s'aggraver, et la phase terminale se caractérise par une tétraparésie spastique, avec ataxie, troubles du tronc cérébral, cécité, incontinence et démence. La mort survient généralement à la suite d'une bronchopneumonie ou d'une urémie causée par des infections urinaires récurrentes.

D'autres tableaux cliniques moins courants de la SEP sont : la forme progressive primaire (la maladie s'aggrave de manière quasi continue dès le début, les phases d'amélioration n'étant qu'occasionnelles et mineures), la forme progressive secondaire (l'évolution commence par le type rechute/rémission, mais prend ensuite une allure progressive). Parfois, la maladie s'aggrave tellement rapidement (en quelques mois) qu'elle est qualifiée de fulminante.

Diagnostic différentiel

Au début, les plaques individuelles, dispersées dans le nerf optique, le tronc cérébral ou la moelle, peuvent rendre le diagnostic de SEP difficile ; la confusion est possible avec une tumeur,

des troubles vasculaires ou certaines maladies inflammatoires, comme la maladie de Behçet, un lupus érythémateux disséminé ou la sarcoïdose. Une seule plaque dans la moelle peut causer une paraparésie et une perte sensorielle sous le niveau de la lésion; l'IRM devra alors exclure une éventuelle compression mécanique. Chez des patients jeunes avec des antécédents de rechutes et rémissions, le diagnostic est évident, car peu d'autres maladies produisent un tel tableau clinique.

Examens

- En montrant des plaques en particulier dans la région périventriculaire et le tronc cérébral, l'IRM du cerveau et de la moelle épinière confirmera le diagnostic. Les lésions sont rarement visibles en TDM.
- Tests électrophysiologiques. Les potentiels évoqués visuels, auditifs et somesthésiques peuvent être prolongés, même en l'absence de tout symptôme visuel présent ou passé.
- L'examen du LCR est généralement inutile car le diagnostic est posé sur la base des potentiels évoqués, de l'IRM et d'un tableau clinique compatible. La teneur en protéines et cellules (5 à 60 cellules mononucléaires/mm^3) est élevée. Dans la plupart des cas, l'électrophorèse du LCR montre des bandes oligoclonales d'IgG, mais cette observation n'est pas spécifique.

Soins

- Des cures courtes de corticoïdes, par exemple la méthylprednisolone IV 1 000 mg/jour pendant 3 jours, sont utilisées au cours des rechutes; elles peuvent atténuer la gravité, mais elles n'influencent pas le pronostic à long terme.
- Les injections sous-cutanées de β-interféron peuvent ralentir l'aggravation et réduisent d'un tiers la fréquence des rechutes dans la SEP à rechutes et rémissions. Ce traitement est prolongé, coûteux et associé à des effets secondaires, par exemple des symptômes pseudogrippaux.
- L'acétate de glatiramère est antigéniquement similaire à la protéine basique de la myéline et entre en compétition avec l'autoantigène dans la présentation aux lymphocytes T. Son efficacité est similaire à celle de l'interféron; il est administré par injection sous-cutanée.
- En raison de leurs effets secondaires, le natalizumab (risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive) et la mitoxantrone (toxicité cardiaque) sont réservés au traitement de deuxième ligne.
- La physiothérapie et l'ergothérapie ont pour but d'entretenir la mobilité des articulations; des relaxants musculaires (par exemple le baclofène, le dantrolène et les benzodiazépines) contribuent à réduire l'inconfort et la douleur de la spasticité. Il importe que tout patient atteint d'une maladie invalidante chronique soit pris en charge par une équipe multidisciplinaire regroupant le personnel soignant, les médecins et les thérapeutes. Lorsque les troubles urinaires surviennent, un cathétérisme urinaire peut finir par devenir nécessaire. La plupart des pays francophones ont leur propre ligue contre la SEP; ces associations fournissent de l'information et un soutien aux patients et aux proches.

Infection du système nerveux et inflammation

Méningite[MDO]

La méningite (inflammation des méninges) peut être causée par une infection, des médicaments intrathécaux, des cellules malignes et du sang (à la suite d'une hémorragie méningée). Le terme est, cependant, habituellement réservé à l'inflammation causée par des agents infectieux (tableau 17.14). Les micro-organismes atteignent les méninges par diffusion sanguine ou par extension directe à partir des oreilles, du nasopharynx, à la suite d'un traumatisme crânien ou d'une malformation méningée congénitale. Chez les patients immunodéprimés (VIH, médicaments cytotoxiques), des germes inhabituels peuvent être en cause.

Caractéristiques cliniques

- *Méningite bactérienne aiguë.* En quelques minutes ou quelques heures, le patient devient fiévreux, souffre de maux de tête et sa nuque se raidit. Souvent, il devient intolérant à la lumière (photophobie) et se met à vomir. Généralement, en position assise, il est incapable d'étendre complètement les jambes (signe de Kernig). Bien qu'il puisse parfois délirer en raison d'une forte

Tableau 17.14. Causes de méningite infectieuse

Bactéries
*Neisseria meningitidis**
*Streptococcus pneumoniae**
Staphylococcus aureus
Streptocoque du groupe B
Listeria monocytogenes
Bacilles à Gram négatif, par exemple *E. coli*
Mycobacterium tuberculosis†
Treponema pallidum†
Virus
Entérovirus (ECHO, Coxsackie)
Poliomyélite
Oreillons
Herpès simplex
VIH
Epstein-Barr
Champignons†
Cryptococcus neoformans
Candida albicans
Coccidioides immitis
Histoplasma capsulatum

* Responsables de la plupart des cas de méningite bactérienne aiguë en dehors de la période néonatale.
† Peuvent causer une méningite chronique avec des signes et symptômes durant plus de 4 semaines.

fièvre, il reste généralement conscient. Un œdème papillaire peut être visible. Une somnolence progressive, des signes de latéralisation ou des lésions des nerfs crâniens sont des signes de complications : thrombose d'un sinus veineux, œdème cérébral important ou abcès cérébral. La septicémie méningococcique s'accompagne des prodromes de choc et de signes cutanés : éruption qui ne blanchit pas à la pression, pétéchies et purpura.

- Une *méningite virale* est généralement bénigne ; elle guérit spontanément en 4 à 10 jours et ne laisse pas de séquelles graves.
- Une *méningite chronique* se caractérise par une longue histoire de symptômes vagues comprenant des maux de tête, de la fatigue, de l'anorexie et des vomissements. Les signes méningés peuvent être absents ou n'apparaître que tardivement au cours de la maladie.

Diagnostic différentiel

Une hémorragie méningée, une migraine, une encéphalite virale et le paludisme cérébral peuvent mimer une méningite.

Soins

Toute suspicion de méningite bactérienne est une urgence médicale, car le taux de mortalité de cette maladie est élevé ; le lancement des examens et du traitement (encadré 17.3 – Urgence) doit être immédiat.

ENCADRÉ 17.3 – URGENCE

Examens et traitement d'une méningite bactérienne présumée

Remarque : une éruption cutanée qui ne blanchit pas à la pression avec pétéchies et purpura est révélatrice d'une infection à méningocoque. C'est une indication pour un traitement immédiat (avant le transfert à l'hôpital) par de la benzylpénicilline, 1200 mg par injection en IM ou IV lente ou de la céfotaxime, 1 g en IV. La ponction lombaire est contre-indiquée en cas de soupçon de septicémie méningococcique en raison du risque d'enclavement des amygdales cérébelleuses – l'hémoculture confirme la nature de l'agent infectieux.

Examens

- *TDM de la tête*. Elle est indiquée si une masse intracrânienne est suggérée par des signes neurologiques focaux, un œdème papillaire, une perte de conscience ou une crise d'épilepsie.
- *Ponction lombaire* (*PL*). L'analyse du LCR est urgente : microscopie, numération et formule des globules blancs, dosage des protéines et du glucose (tableau 17.15). Chez les immunodéprimés ou les autres patients à risque, il faut pratiquer une coloration à l'auramine (tuberculose) et à l'encre de Chine (cryptocoques).
- *Autres*. Hémocultures, glycémie, radiographie thoracique, sérologie virale et syphilitique.

Traitement

Remarque : le traitement antimicrobien ne devrait pas être retardé si une PL était contre-indiquée ou ne pouvait être pratiquée immédiatement.

- Il est essentiel que le clinicien reste en liaison étroite avec le microbiologiste
- Pour le traitement initial de la méningite bactérienne, céfotaxime 2 g en IV toutes les

ENCADRÉ 17.3 – SUITE

6 heures. Si *Listeria* risque d'être impliquée (personnes âgées, immunodéprimées), ajouter 2 g d'ampicilline ou du cotrimoxazole toutes les 4 heures.
- Le traitement ultérieur dépend des résultats de la coloration de Gram, de la culture et de l'antibiogramme.
- En cas d'association à une septicémie, il faut perfuser des solutions intraveineuses et des agents inotropes.
- La méningite tuberculeuse est traitée pendant au moins 9 mois.

Notification

Tous les cas de méningite doivent être notifiés aux autorités de santé publique ; cela permet la recherche des contacts et fournit des données pour les études épidémiologiques.

Prophylaxie méningococique

Afin d'éradiquer les germes présents dans le nasopharynx, on prescrit des comprimés de rifampicine ou de ciprofloxacine aux patients et à ceux qui ont été en contact étroit et prolongé durant les 7 jours qui ont précédé l'apparition de la maladie. En France, les vaccins contre *Haemophilus influenzae* et les méningocoques du groupe C font partie du calendrier vaccinal de base recommandé chez l'enfant.

Encéphalite

L'encéphalite est une inflammation du parenchyme cérébral. Contrairement à la méningite, elle affecte généralement la fonction cérébrale, entraînant une altération de l'état mental ainsi que des déficits moteurs et sensoriels. Elle est causée par une grande variété de virus et peut également survenir lors d'infections bactériennes ou autres. Dans certains groupes (par exemple les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes, les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse), le VIH et des organismes opportunistes (par exemple *Toxoplasma gondii* chez les patients au stade sida) peuvent être en cause.

Encéphalite virale aiguë

Une étiologie virale est souvent présumée, mais non confirmée sérologiquement ou par culture. En Europe, les agents fréquemment impliqués sont les virus herpès simplex, ECHO, Coxsackie et des oreillons. Des encéphalites virales épidémiques et endémiques surviennent dans le monde entier, par exemple l'encéphalite japonaise (arbovirus) dans l'Asie du Sud-Est, l'encéphalite du Nil occidental en Egypte et au Soudan. L'encéphalite à tiques est causée par le virus TBE (*tick-borne encephalitis*), un membre de la famille des *Flaviviridae*, et existe sous deux formes principales : celle de l'Europe centrale et celle de l'Extrême-Orient. Un vaccin inactivé est disponible pour les voyageurs séjournant dans des zones endémiques.

Caractéristiques cliniques

Dans beaucoup de ces infections, la maladie est bénigne et guérit spontanément, les symptômes se limitant à de la fièvre, des céphalées et de la somnolence. Plus rarement, la maladie est grave, entraînant des convulsions, un coma ou des troubles focaux, comme une hémiparésie ou une dysphasie. Elle peut aboutir à la mort ou laisser des séquelles cérébrales ; dans ces cas, le virus herpès simplex (HSV-1) est souvent en cause, du moins en Europe.

Examens

- La TDM et l'IRM montrent des zones d'œdème souvent dans les lobes temporaux.
- Le LCR contient un nombre légèrement plus élevé de cellules mononucléaires (5 à 500 cellules/mm^3) et sa concentration en protéines peut être augmentée.
- Les anticorps trouvés dans le sang ou le LCR permettent parfois l'identification du virus responsable.
- L'EEG montre souvent une activité à ondes lentes non spécifique.

Traitement

Une encéphalite pour laquelle on soupçonne une origine herpétique doit être traitée immédiatement par des injections intraveineuses d'aciclovir, 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 14 à 21 jours. Si le patient est dans le coma, avec ou sans traitement, le pronostic est réservé.

Abcès cérébral et rachidien

Les abcès intracrâniens peuvent se développer dans un site péridural (dit aussi épidural), mais

cette localisation est rare. Les sous-duraux ou intracérébraux ont un tableau clinique assez semblable.

Abcès cérébral

Un abcès cérébral fait suite à une propagation directe du germe à partir d'une infection paraméningée, par exemple des sinus, de l'oreille moyenne ou comme complication d'une fracture du crâne ; l'origine peut également être hématogène à partir d'un foyer éloigné situé dans un poumon, le cœur ou l'abdomen. Souvent, aucune cause n'est trouvée. Les bactéries les plus fréquemment en cause sont *Streptococcus anginosus*, *Bacteroides* spp. et les staphylocoques. Le bacille tuberculeux peut entraîner la formation de granulomes caséeux chroniques (tuberculomes) avec un tableau clinique de masse intracrânienne.

Caractéristiques cliniques

Il s'agit notamment de maux de tête, de signes neurologiques focaux, de convulsions et parfois de signes d'hypertension intracrânienne (voir plus loin) qui se développent en plusieurs jours ou semaines. La fièvre est habituelle mais pas systématique.

Examens

La TDM avec produit de contraste montrera l'abcès. En présence d'hypertension intracrânienne, la ponction lombaire doit être évitée en raison du risque d'enclavement. Une aspiration guidée par stéréotaxie permet l'identification du germe.

Soins

Le traitement consiste en une combinaison d'antibiotiques intraveineux ; une décompression chirurgicale est parfois nécessaire.

Abcès épidural spinal

Des maux de dos et de la fièvre sont suivis par une paraparésie et/ou des lésions des racines. L'abcès, repéré par IRM, est traité par antibiotiques (*Staphylococcus aureus* est souvent en cause) et décompression chirurgicale.

Neurosyphilis

La syphilis est décrite au chapitre 2. La neurosyphilis survient tardivement dans l'évolution de l'infection non traitée et est désormais rarement observée en Europe en raison du traitement à un stade précoce. Les différents syndromes cliniques (tableau 17.16) se développent seuls ou combinés.

Soins

Le traitement consiste en benzylpénicilline, 1 g par jour en IM pendant 10 jours, ce qui peut arrêter la maladie neurologique, mais pas l'inverser.

Encéphalopathie spongiforme transmissible (maladie de Creutzfeldt-Jakob [MCJ])

Cette démence progressive se développe généralement après 50 ans et se caractérise par des lésions cérébrales spongiformes. Elle est causée par des prions (particules protéiques infectieuses), la pathologie étant similaire à l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). Les prions résistent à la plupart des procédés habituels visant à détruire les protéines. La MCJ survient de manière sporadique ou à la suite d'actes médicaux introduisant malencontreusement le prion, par exemple lors d'une greffe de cornée ou de l'injection de l'hormone de croissance humaine. Il n'existe pas de

Tableau 17.15. Changements typiques du LCR dans la méningite bactérienne, virale et tuberculeuse

	Normal	Bactérienne	Virale	Tuberculeuse
Apparence	Clair	Trouble/purulent	Clair/trouble	Trouble/visqueux
Mononucléaires cellules/mm³	< 5	< 50	10–100	100–300
Polymorphes/mm³	Absents	200–300	Absents	0–200
Protéines (g/l)	0,2–0,4	0,5–2,0	0,4–0,8	0,5–3,0
Glucose (% de la glycémie)	> 50	< 50	> 50	< 50

N.B. : dans une méningite maligne, par exemple à la suite d'un lymphome, le LCR peut avoir des caractéristiques similaires à celui d'une méningite tuberculeuse.

Tableau 17.16. Syndromes cliniques de neurosyphilis

Neurosyphilis asymptomatique	Sérologie du LCR positive sans symptômes ni signes
Syphilis méningovasculaire (3–4 ans)	Méningite subaiguë avec paralysie des nerfs crâniens et œdème papillaire Une gomme (masse intracrânienne en expansion) provoque une hypertension intracrânienne et des déficits focaux Paraparésie causée par la méningovasculite vertébrale
Paralysie générale ou maladie de Bayle (10–15 ans)	Démence progressive Réflexes vifs Réflexe plantaire en extension (Babinski) Tremblement
Tabès (10–35 ans)	La démyélinisation dans les racines dorsales entraîne des douleurs fulgurantes (brèves, vives, brutales) dans les jambes Ataxie, perte de réflexes et perte sensorielle Articulations neuropathiques (articulations de Charcot) Pupilles d'Argyll Robertson, ptose et atrophie optique

Les chiffres entre parenthèses sont les années après l'infection primaire.

traitement, et la mort survient généralement dans les 6 mois suivant les premiers signes.

La variante de la MCJ (vMCJ), qui affecte un groupe plus jeune, se manifeste par des symptômes neuropsychiatriques, suivis d'une ataxie et de la démence. Le diagnostic peut être confirmé par une biopsie des amygdales et une électrophorèse en gel du LCR. La vMCJ et l'ESB sont causées par la même souche de prion, suggérant une transmission par la chaîne alimentaire humaine à partir de bovins atteints d'ESB.

Tumeurs cérébrales

Les tumeurs intracrâniennes représentent 10 % de tous les néoplasmes et, en Europe, environ 50 % d'entre elles sont métastatiques. Les tumeurs intracrâniennes primitives dérivent du crâne lui-même, de l'une des diverses structures qu'il contient ou de leurs précurseurs tissulaires. L'histologie montre que certaines peuvent être de nature maligne, mais elles métastasent rarement en dehors du cerveau. Le tableau 17.17 énumère les tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes de l'adulte. Les tumeurs hypophysaires sont décrites séparément au chapitre 14.

Caractéristiques cliniques

Le tableau clinique d'une tumeur cérébrale est la conséquence des éléments suivants :

- déficit neurologique focal progressif ;
- augmentation de la pression intracrânienne ;
- épilepsie focale ou généralisée.

Le *déficit neurologique* est causé par l'effet de masse de la tumeur elle-même et de l'œdème cérébral qui

Tableau 17.17. Tumeurs cérébrales communes

Tumeur	Fréquence relative (%)
Maligne primitive	35
Gliome	
Tumeurs embryonnaires, par exemple médulloblastome	
Lymphome	
Bénigne	15
Méningiome	
Neurofibrome	
Métastases	50
Bronchique	
Mammaire	
Gastrique	
Prostatique	
Thyroïdienne	
Rénale	

Les gliomes, les méningiomes et les tumeurs embryonnaires représentent 95 % des tumeurs primitives du cerveau.

l'entoure. Le déficit dépend du site de la tumeur ; par exemple, une tumeur du lobe frontal va d'abord provoquer des changements de personnalité, de l'apathie et une détérioration intellectuelle. L'implication ultérieure de la zone frontale de la parole et du cortex moteur produit une aphasie expressive et une hémiparésie. Une tumeur à croissance rapide détruit le tissu cérébral et la perte de fonction est un signe précoce.

L'*augmentation de la pression intracrânienne* provoque des maux de tête, des vomissements et un œdème papillaire. Typiquement, l'intensité des maux de tête se modifie avec les changements posturaux et ceux-ci sont aggravés par la toux, les éternuements, la flexion en avant et les efforts.

Avec le développement de la tumeur, le cerveau est déplacé vers le bas et comprime le tronc cérébral, provoquant de la somnolence, puis finalement une dépression respiratoire, une bradycardie, le coma et la mort. La distorsion des structures normales à distance de la tumeur entraîne des signes neurologiques focaux, qui induisent en erreur quant à la localisation de la tumeur. Les plus courants sont une paralysie des 3e et 6e nerfs crâniens (voir plus haut) résultant de l'étirement des nerfs par déplacement des lobes temporaux vers le bas.

Les crises d'*épilepsie* peuvent être généralisées ou partielles. Le site d'origine d'une crise partielle indique souvent la localisation.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel porte surtout sur les autres lésions intracrâniennes expansives : abcès cérébral, tuberculome, hématome sous-dural et intracrânien. Un accident vasculaire cérébral peut se manifester cliniquement de manière identique. Une hypertension intracrânienne bénigne (idiopathique) avec céphalées et œdème papillaire se déclare parfois chez des jeunes filles obèses. La neuro-imagerie est normale, mais la ponction lombaire révèle une augmentation de la pression du LCR.

Examens

- *Imagerie*. La TDM et l'IRM sont utiles pour la détection des tumeurs cérébrales. L'IRM est particulièrement utile dans la recherche de tumeur de la fosse postérieure et du tronc cérébral. Une angio-IRM est parfois nécessaire pour préciser la localisation ou la vascularisation de la tumeur, en particulier si la chirurgie est envisagée. La tomographie par émission de positons (TEP) est parfois utile pour le repérage d'une tumeur primitive avec des métastases occultes. Les radiographies crâniennes n'apportent rien au diagnostic de tumeur cérébrale.
- *Autres examens*. Il s'agit de tests de routine, par exemple une radiographie thoracique en cas de suspicion de métastases. La présence d'une masse intracrânienne interdit la ponction lombaire en raison du danger d'une hernie immédiate des amygdales cérébelleuses ou de l'enclavement et de la compression du tronc cérébral dans le foramen magnum.

Soins

- *Chirurgie*. Une exploration chirurgicale avec biopsie ou ablation de la tumeur permet l'identification de celle-ci. Certaines tumeurs bénignes, par exemple un méningiome, peuvent être enlevées intégralement, sans dommages inacceptables aux structures environnantes.
- La *radiothérapie*, utilisée en cas de gliome et de métastase radiosensible, améliore quelque peu la survie.
- *Traitement médical*. L'œdème cérébral entourant une tumeur est rapidement réduit par les corticoïdes, par de la dexaméthasone par voie IV ou orale. L'épilepsie est traitée par des anticonvulsivants. Contre la majorité des tumeurs cérébrales primaires ou secondaires, la chimiothérapie a peu d'efficacité. Le pronostic est très mauvais chez les patients atteints de tumeur maligne ; en cas de gliome de haut grade, la survie à 2 ans n'est que de 50 %.

Hydrocéphalie

C'est une accumulation intracrânienne de LCR. Celui-ci est produit dans les ventricules cérébraux et s'écoule normalement dans le canal central de la moelle épinière pour sortir ensuite dans l'espace sous-arachnoïdien, d'où il est réabsorbé. Tout obstacle bloquant cet écoulement conduit à l'hydrocéphalie, qui est rarement la conséquence d'une production accrue de LCR.

Étiologie

Chez les enfants, l'hydrocéphalie peut être causée par une malformation congénitale du cerveau (par exemple la malformation d'Arnold-Chiari), une méningite ou une hémorragie causant une obstruction à l'écoulement du LCR. Chez les adultes, l'hydrocéphalie s'observe dans les situations suivantes :

- une manifestation tardive d'une malformation congénitale ;
- une tumeur cérébrale dans la fosse postérieure ou le tronc cérébral qui obstrue la sortie de l'aqueduc ou du quatrième ventricule ;
- une hémorragie méningée, un traumatisme crânien ou une méningite ;
- une hydrocéphalie à pression normale, avec dilatation des ventricules cérébraux, sans signes d'hypertension intracrânienne. Elle peut se développer chez des personnes âgées et se manifester par de la démence, de l'incontinence urinaire et de l'ataxie.

Caractéristiques cliniques

La pression intracrânienne provoque des céphalées, des vomissements, un œdème papillaire et, parfois, de l'ataxie et des signes pyramidaux bilatéraux.

Soins

Le traitement chirurgical consiste en l'insertion d'un drain entre les ventricules cérébraux et l'oreillette droite ou le péritoine (ventriculoatrial ou ventriculopéritonéal).

Céphalées, migraines et douleur faciale

Le mal de tête, une plainte très commune, ne requiert généralement qu'une anamnèse et un examen physique pour que son origine puisse être identifiée. Chez les patients qui ont des antécédents évidents de migraine ou en l'absence de signes d'alarme, la neuro-imagerie n'est pas indiquée (tableau 17.2).

Céphalée de tension

La plupart des maux de tête quotidiens, chroniques et récurrents sont des céphalées de tension. On les attribue à une irritation neurovasculaire qui irradie dans les muscles et les tissus mous du cuir chevelu. La céphalée est ressentie comme une pression ou un serrement en casque ; elle diffère de la migraine classique par l'absence d'aura, de nausées et de photophobie. Il faut rassurer le patient et lui conseiller la prudence dans l'usage des analgésiques, un excès pouvant entretenir ou aggraver les céphalées ; dans certains cas, un antidépresseur tricyclique peut s'avérer utile.

Migraine

La migraine est une céphalée récurrente associée à des troubles visuels et digestifs. Cette affection commune survient plus fréquemment chez la femme et généralement avant 40 ans. Le diagnostic est clinique.

Pathogénie

Des facteurs génétiques et environnementaux sont en cause. Des changements dans le flux sanguin cérébral déstabilisent le noyau du nerf trijumeau et les noyaux de la base du thalamus. Il en résulte la libération de neuropeptides vasoactifs, notamment le CGRP (*calcitonin-gene-related peptide*) et la substance P ; cela déclenche un processus d'inflammation neurogène, consistant essentiellement en vasodilatation et extravasation de protéines plasmatiques. La dépression corticale propagée est une onde de dépolarisation neuronale et gliale se propageant de manière autonome à travers le cortex cérébral. Elle est considérée comme responsable de l'aura de la migraine et de la libération des médiateurs de l'inflammation qui agissent sur le noyau du nerf trijumeau. Les facteurs déclenchants sont entre autres : la prise de certains aliments, comme le chocolat ou le fromage, un excès ou un manque de sommeil, des désagréments liés au bruit ou à la lumière ainsi que des changements hormonaux, par exemple la migraine prémenstruelle.

Caractéristiques cliniques

La migraine est classée en trois types :

- la migraine avec aura (migraine classique) ;
- la migraine sans aura (migraine commune) ;
- les variantes de migraine (symptômes moteurs ou sensoriels unilatéraux qui ressemblent à ceux d'un AVC).

La céphalée est typiquement unilatérale, pulsatile et se développe en quelques minutes à quelques heures. Elle peut être associée à des nausées, des vomissements et à de la photophobie. Elle peut durer quelques jours et être aggravée par l'effort physique. Le patient est irritable et préfère rester dans l'obscurité. Des symptômes prémonitoires, fatigue, nausées, changements d'humeur et d'appétit, peuvent précéder le mal de tête de quelques heures ou jours. Les auras sont liées à la dépression de la fonction corticale visuelle ou de la fonction rétinienne et persistent quelques minutes à quelques heures avant la céphalée ; elles se manifestent sous forme de scotomes, de cécité unilatérale, d'hémianopsie, de phosphènes scintillants ou au bord crénelé. Parfois, les auras consistent en aphasie, picotements, engourdissement ou faiblesse d'un côté du corps. Le sommeil est le moyen le plus efficace d'arrêter une crise de migraine.

Diagnostic différentiel

Une migraine subite peut ressembler à une méningite ou à une hémorragie méningée. Des manifestations comme une hémiplégie, une héminégligence et des troubles visuels doivent être distingués de ceux des AIT thrombo-emboliques. En cas d'AIT, le déficit maximal est immédiat et la céphalée inhabituelle (voir plus haut).

Soins

Mesures générales

La prévention des facteurs déclenchants alimentaires est rarement utile. Les femmes prenant la pilule contraceptive peuvent être aidées par l'arrêt du traitement ou le changement de marque. Les contraceptifs hormonaux sont contre-indiqués dans la migraine avec aura focale.

Traitement de la crise aiguë

- *Accès bénin*. Un simple analgésique comme le paracétamol ou un AINS pris au début de la céphalée et combiné avec un antiémétique comme le métoclopramide peut suffire.
- *Crise modérée/sévère*. Les triptans (par exemple sumatriptan, almotriptan, élétriptan, ou rizatriptan) stimulent les récepteurs 1B/1D de la sérotonine (5-HT). Ils inhibent la libération de peptides vasoactifs, induisent une vasoconstriction et bloquent les voies de la douleur dans le tronc cérébral. Ils varient dans leur début d'action, par leurs effets sur le taux de récidive et la voie d'administration : comprimés, ampoules pour injection sous-cutanée, nébuliseur. Ils sont contre-indiqués en cas de maladie vasculaire et dans les variantes de migraine. L'usage fréquent de médicaments pour des crises aiguës peut conduire à des maux de tête par abus d'analgésique.

Prophylaxie

La prophylaxie est indiquée chez les patients souffrant de crises fréquentes (>2 par mois) ou qui répondent mal au traitement pour crises aiguës. Les options sont :

- pizotifène (antagoniste des récepteurs de la 5-HT), au début 500 µg le soir ; à augmenter graduellement à 1,5 mg le soir ou en 3 doses fractionnées ; dose quotidienne maximale 4,5 g. Les effets secondaires sont le gain de poids et la somnolence (d'où la faible dose de départ) ;
- β-bloquants, par exemple le propranolol, 10 mg trois fois par jour ; passer à 40 à 80 mg trois fois par jour ;
- amitriptyline, 10 mg (ou plus) le soir.

Le valproate de sodium, le topiramate, le vérapamil, le naproxène et le méthysergide sont également utilisés.

Douleur faciale

Les dents, gencives, sinus, yeux, mâchoires et articulations temporomandibulaires sont particulièrement sensibles à la douleur. Aussi, toute maladie affectant l'une de ces structures provoque des douleurs faciales. Celles-ci peuvent également provenir d'une lésion touchant le nerf trijumeau (5e nerf crânien) ou d'une névralgie trigéminale (voir plus haut).

Céphalées trigéminales autonomes

Ces maux de tête sont caractérisés par la distribution trigéminale unilatérale de la douleur, avec des manifestations neurovégétatives crâniennes du même côté. Le groupe comprend la céphalée en grappe ou de Horton, l'hémicrânie paroxystique, l'hémicrânie continue (hemicrania continua) et le syndrome SUNCT (*short-lasting*

unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing). En dehors de la céphalée en grappe, ils sont rares.

Céphalées en grappe (névralgie migraineuse)

Ces céphalées unilatérales se manifestent soudainement, sont violentes et de courte durée (1 à 2 heures) ; les crises sont regroupées dans le temps (en grappe) pendant des semaines ou des mois ; elles sont séparées par des périodes de rémission plus ou moins longues (semaines ou années). Les hommes sont touchés plus souvent que les femmes, le début se situant surtout entre 20 et 50 ans. La douleur commence en général autour d'un œil ou d'une tempe. Les symptômes neurovégétatifs sont le larmoiement et la rougeur de l'œil, la rhinorrhée et un syndrome de Claude Bernard-Horner. Le traitement d'une crise aiguë est un triptan par voie sous-cutanée ou nasale ou l'inhalation d'oxygène à 100 %. Le vérapamil, le topiramate, le carbonate de lithium et/ou une brève cure de corticoïdes permettent de mettre un terme à un épisode de grappes.

Artérite à cellules géantes (artérite crânienne ou temporale)

Il s'agit d'une artérite granulomateuse d'étiologie inconnue survenant principalement après 60 ans et touchant en particulier les artères extradurales. L'artérite à cellules géantes est étroitement liée à la pseudopolyarthrite rhizomélique (voir chap. 7), un même patient pouvant souffrir des deux.

Caractéristiques cliniques

Le patient se plaint de maux de tête, de sensibilité du cuir chevelu, par exemple lorsqu'il se peigne, parfois de douleurs dans la mâchoire et la bouche, aggravées typiquement lors des repas (claudication de la mâchoire). L'artère temporale superficielle peut devenir sensible, ferme et sans pulsations. Une cécité, causée par l'inflammation et l'occlusion de l'artère ciliaire et/ou centrale de la rétine, survient dans 25 % des cas non traités. Les manifestations systémiques sont : perte de poids, malaises généraux et fièvre modérée.

Examens

- La VS est toujours accélérée > 50 mm/h.
- L'hémogramme peut montrer une anémie normochrome, normocytaire.
- Histologie. Une biopsie de l'artère temporale, qui peut être réalisée sous anesthésie locale, confirme habituellement le diagnostic. Cependant, les granulomes peuvent être dispersés et donc échapper au prélèvement.

Soins

Chez un patient ayant les signes typiques, il faut lancer *immédiatement* un traitement aux corticoïdes à forte dose (commencer par 60 à 100 mg par jour de prednisolone par voie orale). Il faut obtenir une biopsie de l'artère temporale dès que possible, car les lésions histologiques disparaissent une semaine après le début du traitement. La dose de corticoïdes est progressivement réduite sur la base des symptômes et de la VS. Poursuivre les corticoïdes à long terme peut s'avérer nécessaire, car le risque de perte visuelle persiste.

Maladies de la moelle épinière

La moelle épinière s'étend de C1, où elle rejoint le bulbe rachidien (moelle allongée), jusqu'au corps vertébral de L1. Le canal rachidien sous L1 est occupé par les racines nerveuses lombaires et sacrées, qui se regroupent pour former la queue de cheval et finalement s'étendre dans le bassin et la cuisse (fig. 17.11). Une paraplégie (faiblesse des deux jambes) est presque toujours causée par une lésion de la moelle épinière, par opposition à une hémiplégie (faiblesse d'un côté du corps), qui est généralement la conséquence d'une lésion cérébrale.

Compression de la moelle épinière

Il s'agit d'une urgence médicale.

Caractéristiques cliniques

Une faiblesse progressive envahit les jambes sur le modèle du neurone moteur supérieur (tableau 17.4), pouvant aller jusqu'à la paralysie. Selon la cause, le

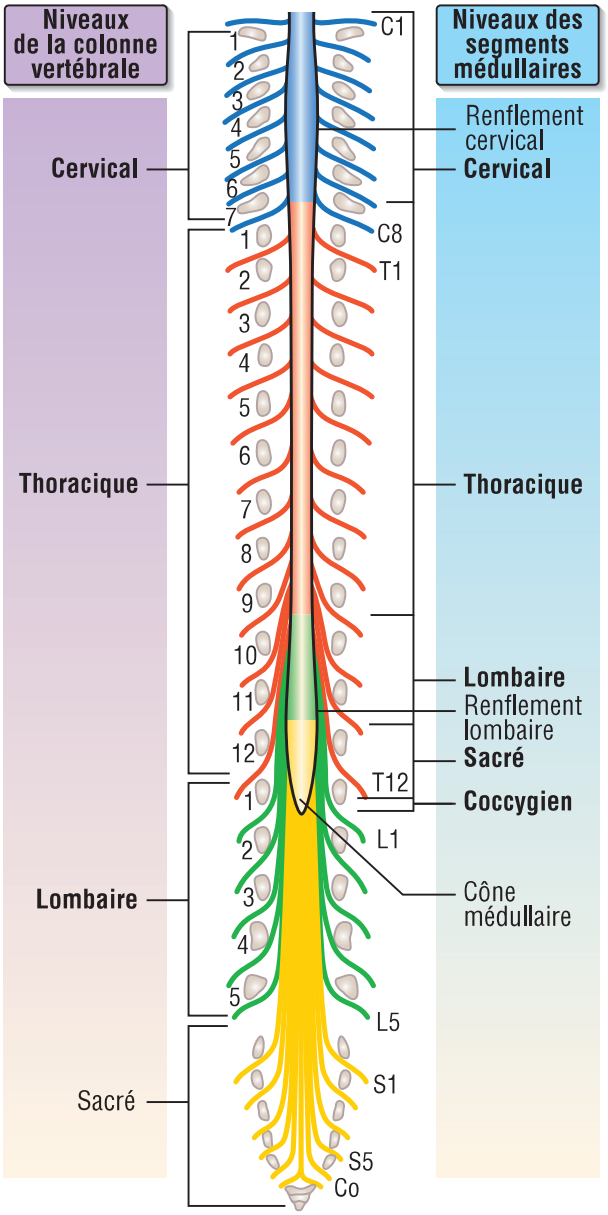


Figure 17.11. Moelle épinière et queue de cheval. Les vertèbres osseuses sont indiquées sur le côté gauche (7 cervicales, 12 thoraciques, 5 lombaires et 5 sacrées). La moelle épinière s'étend de C1 (jonction avec la moelle allongée) jusqu'au corps vertébral de L1. Les segments de la moelle épinière indiqués sur la droite ne sont pas nécessairement situés au même niveau vertébral que la vertèbre osseuse. À titre d'exemple, la moelle lombaire est située entre les vertèbres T9 et T11. Une lésion vertébrale en T8 affectera la moelle ou le niveau neurologique en T12 (diminution de la sensibilité sous le dermatome T12, et la fonction motrice est réduite dans les muscles innervés par T12 et plus bas). Les segments médullaires cervicaux sont indiqués en bleu, les thoraciques en rouge, les lombaires en vert et les sacrés en jaune. La dispersion des racines spinales sous le cône est appelée queue de cheval ; elle est endommagée par des lésions sous la vertèbre L2.

début peut être aigu (heures à plusieurs jours) ou chronique (quelques semaines ou mois). Les bras sont touchés si la lésion se situe au-dessus de la colonne thoracique. La perte sensorielle se situe en dessous du niveau de la lésion. L'endroit où la sensibilité diminue brusquement, un à deux segments médullaires en dessous du niveau anatomique où la moelle est comprimée, est parfois appelé *niveau segmentaire sensoriel*. La perte du contrôle sphinctérien peut entraîner une incontinence urinaire. Aux stades ultérieurs, les complications pourront être une rétention urinaire indolore et de la constipation.

Étiologie

La cause la plus commune de la compression de la moelle épinière est une tumeur vertébrale (myélome multiple ou métastases d'un cancer pulmonaire, mammaire, rénal, prostatique [tableau 17.18]). La tuberculose vertébrale est une cause fréquente dans les zones endémiques (voir chap. 11).

Examens

Chez un patient suspect de compression médullaire, les examens sont urgents, surtout en cas d'apparition aiguë ou subaiguë, car une paraplégie irréversible peut suivre si la compression n'est pas levée.

Tableau 17.18. Causes de compression de la moelle épinière

Néoplasmes du corps vertébral	Métastases de cancer, par exemple pulmonaire, mammaire, prostatique
	Myélome
	Lymphome
Lésions vertébrales et discales	Traumatisme
	Maladie dégénérative chronique
Inflammatoire	Abcès épidural
	Tuberculose (paraplégie de Pott)
Néoplasmes de la moelle épinière	Tumeur primitive de la moelle, par exemple gliome, neurofibrome
	Métastases
Raretés	Maladie de Paget, kystes osseux, tassement vertébral ostéoporotique
	Hémorragie péridurale, par exemple chez des patients sous warfarine

- L'IRM identifie la cause et le site de compression médullaire
- Une radiographie de la colonne vertébrale peut montrer une maladie dégénérative des os et une destruction des vertèbres par une infection ou une tumeur.

Soins

Le traitement dépend de la cause, mais dans la plupart des cas, la décompression chirurgicale de la moelle et la stabilisation de la colonne vertébrale seront prioritaires. La dexaméthasone (16 mg/jour) réduit l'œdème autour de la lésion et améliore les résultats chez les patients atteints de compression médullaire due à un cancer.

Diagnostic différentiel

Une compression de la moelle doit être distinguée des lésions médullaires intrinsèques responsables de paraparésie. Une myélite transverse (inflammation aiguë de la moelle due à une infection virale, à la syphilis ou à une radiothérapie), une occlusion de l'artère vertébrale antérieure et la sclérose en plaques peuvent se manifester par une paraparésie d'apparition rapide. Un début de faiblesse plus insidieux survient en cas de sclérose latérale amyotrophique (elle n'entraîne pas de déficit sensoriel), de dégénérescence combinée subaiguë de la moelle et comme manifestation non métastatique de cancer. Une IRM s'impose chez tout patient ayant des troubles sensoriels ou moteurs sous un niveau segmentaire. Rarement, une lésion corticale parasagittale, par exemple un méningiome, peut causer une paraplégie.

Lésion de la queue de cheval

Une lésion rachidienne à hauteur ou distale de L_1 (souvent, une hernie discale au niveau L4–L5 et L5–S1) blesse la queue de cheval (fig. 17.11). Les signes et symptômes typiques du syndrome de la queue de cheval se manifestent de manière aiguë ou insidieuse. L'implication de plusieurs racines nerveuses lombaires et sacrées dans le canal vertébral lombaire entraîne des troubles fonctionnels de la vessie (atténuation des besoins de miction allant jusqu'à la rétention urinaire indolore), des intestins et des engourdissements périanaux et périnéaux (engourdissement en « selle »). Le patient peut aussi souffrir de mal de dos, d'engourdissement et de faiblesse dans les jambes, les réflexes pouvant être atténués. Chez les patients suspects de syndrome de la queue de cheval, l'IRM est l'imagerie de choix et, si une cause potentiellement réversible est détectée, il faut recourir à une décompression chirurgicale.

Syringomyélie et syringobulbie

Ces affections sont dues à l'accumulation de liquide dans les cavités de la moelle épinière (myélie) et du tronc cérébral (bulbie).

Étiologie

La cause la plus fréquente est la malformation d'Arnold-Chiari, une hernie congénitale des amygdales cérébelleuses à travers le foramen magnum. La conséquence est le blocage de l'écoulement du LCR à partir du quatrième ventricule. Les ondes pulsatiles normales du LCR transmises aux tissus délicats de la moelle cervicale et du tronc cérébral induisent la formation de cavités secondaires. Cet obstacle à l'écoulement de LCR peut aussi aboutir à une hydrocéphalie.

Caractéristiques cliniques

La figure 17.12 illustre les manifestations cliniques. Il s'agit habituellement de patients, dans la trentaine ou la quarantaine, atteints de perte sensorielle et de sensibilité à la douleur et à la température dans les membres supérieurs.

Examens

L'IRM, qui montre les cavités intrinsèques, est l'examen de choix.

Traitement

La décompression chirurgicale du foramen magnum ralentit parfois la détérioration.

Ataxie de Friedreich

Cette maladie génétique autosomique récessive est la plus fréquente des dégénérescences spinocérébelleuses héréditaires. L'altération progressive des voies spinocérébelleuses et du cervelet cause de l'ataxie, de la dysarthrie et du nystagmus. La dégénérescence des voies corticospinales est responsable

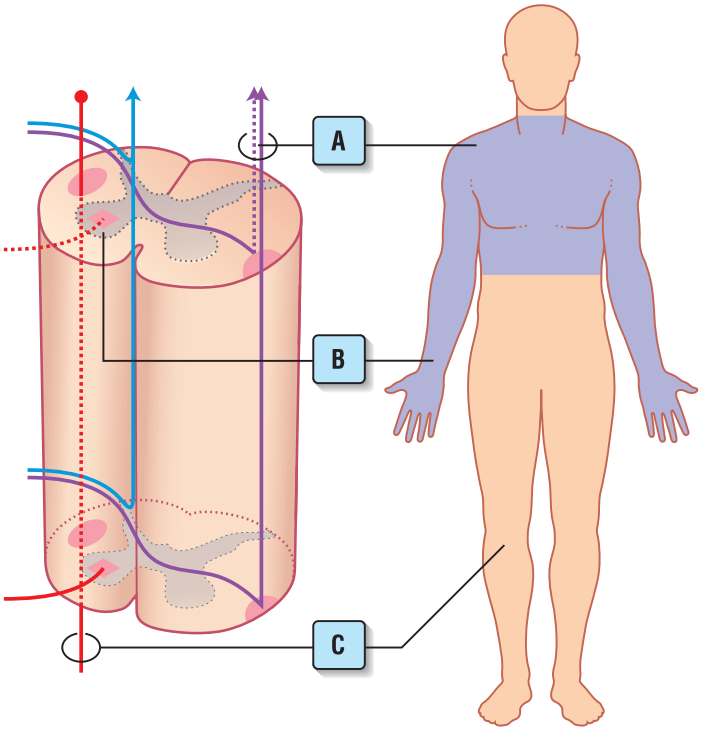


Figure 17.12. Production des signes physiques dans la syringomyélie.
L'expansion des cavités distend la moelle. Les fibres de la douleur et de la température (**A**) qui traversent à ce niveau sont détruites, mais les fibres sensorielles dans les colonnes postérieures (d'autres types de sensibilité) et celles qui entrent dans le tractus spinothalamique à un niveau inférieur sont épargnées. La perte sensorielle est donc « dissociée » et limitée à la partie supérieure du tronc et aux membres supérieurs. Une extension endommage les cellules de la corne antérieure (**B**), les voies pyramidales (**C**) et la moelle allongée, provoquant une atrophie des mains, une paraplégie spastique, du nystagmus et une paralysie bulbaire.
(Source : Parsons M (1993) A Colour Atlas of Clinical Neurology. Londres, Mosby Wolfe.)

de faiblesse et d'un signe de Babinski. Les réflexes tendineux sont absents en raison des lésions nerveuses périphériques. L'atrophie des cordons dorsaux entraîne la perte des sensations proprioceptives et de la sensibilité aux vibrations. D'autres conséquences de cette maladie sont une accentuation de la voûte plantaire (pieds creux), une atrophie optique, une cardiomyopathie et la mort à un âge moyen.

Soigner un patient paraplégique

Le patient paraplégique nécessite des soins infirmiers spécialisés et prolongés. Un matelas à pression alternée et le fait de retourner le patient toutes les 2 heures préviennent les escarres. Le sondage vésical (parfois par le patient lui-même) évite la stase urinaire et les infections. Une évacuation manuelle des selles peut être nécessaire. L'amélioration progressive de la vidange réflexe de la vessie et du rectum peut finalement rendre ces soins inutiles. Une kinésithérapie passive permet d'éviter les contractures dans les membres paralysés. Une forte spasticité peut être soulagée par le dantrolène sodique, le baclofène ou le diazépam. De nombreux patients parviennent à se déplacer en fauteuil roulant et gardent ainsi un certain degré d'indépendance.

Maladies neuronales dégénératives

Maladie des motoneurones

Les neurones moteurs supérieurs et les cellules de la corne antérieure dans le cerveau et la moelle épinière dégénèrent de manière inexorable et inexpliquée. La plupart des patients meurent dans les 3 ans d'insuffisance respiratoire à la suite d'une paralysie bulbaire et de pneumonie. L'affection se manifeste à l'âge mûr et plus fréquemment chez les hommes. La plupart des cas sont sporadiques, sans antécédents familiaux, mais de rares cas familiaux pourraient éclairer la physiopathologie. Des mutations de la superoxyde dismutase (SOD-1) à cuivre/zinc,

qui capte les radicaux libres, sont responsables d'une forme familiale; cela suggère que le stress oxydatif et les radicaux libres sont impliqués dans la destruction des neurones moteurs.

Caractéristiques cliniques

Au moment du diagnostic, quatre tableaux cliniques peuvent être observés. Cependant, avec l'aggravation de la maladie, ils finissent par se confondre chez la plupart des patients. Dans aucun des types cliniques suivants, ni le système sensoriel ni les nerfs moteurs des yeux et des sphincters ne sont impliqués.

- L'*atrophie musculaire progressive* est une lésion prédominante des motoneurones médullaires inférieurs causant faiblesse, atrophie et fasciculations (contractions brèves, irrégulières et spontanées de segments musculaires) dans les bras et les mains.
- La *sclérose latérale amyotrophique* est la combinaison d'une atteinte des voies corticolatérales et des cellules de la corne antérieure entraînant une tétraparésie spastique progressive ou paraparésie avec en plus des signes de lésion des motoneurones inférieurs (atrophie et fasciculations).
- La *paralysie bulbaire et pseudobulbaire progressive* est due à la destruction des motoneurones supérieurs (paralysie pseudobulbaire) et inférieurs (paralysie bulbaire) des nerfs crâniens inférieurs. Les conséquences sont une dysarthrie et une dysphagie avec atrophie et fasciculations de la langue.
- La *sclérose latérale primaire*, qui est rare, se caractérise par le développement progressif d'une tétraparésie.

Examens

Le diagnostic est clinique; la fasciculation est caractéristique. Une EMG montre une dénervation musculaire, mais ce n'est pas une observation spécifique.

Diagnostic différentiel

Une lésion du rachis cervical peut se manifester par des signes, dans les bras et les jambes, d'atteinte de motoneurones supérieurs et inférieurs. Cependant, on peut souvent la distinguer par la présence de troubles sensoriels. La neuropathie motrice multifocale idiopathique (tableau 17.19) est responsable surtout de faiblesse dans les mains et de nombreuses fasciculations.

Tableau 17.19. Causes de multinévrite

Diabète
Lèpre (la cause la plus fréquente dans le monde entier)
Vasculite
Sarcoïdose
Amylose
Cancer
Neurofibromatose
Infection par le VIH
Syndrome de Guillain-Barré
Neuropathie motrice multifocale idiopathique (motrice distale, cause inconnue)

Soins

Le riluzole, un agent bloquant des canaux sodiques qui inhibe la libération de glutamate, ralentit légèrement l'évolution. Une assistance respiratoire et une alimentation par gastrostomie endoscopique percutanée (voir chap. 3) permettent de prolonger la survie de quelques mois.

Amyotrophies spinales

Dans ce groupe de maladies rares, les cellules de la corne antérieure de la moelle épinière sont détruites, ce qui entraîne de la faiblesse et une atrophie des membres; le processus, lentement progressif, est généralement symétrique.

Démence

La démence est un déclin progressif des fonctions cognitives (c'est-à-dire perte de la raison), affectant habituellement l'ensemble du cortex, même parfois de manière inégale. La conscience n'est cependant pas affectée. La démence touche environ 10 % des personnes âgées de 65 ans et plus, et 20 % des plus de 80 ans. Les causes les plus fréquentes sont la maladie d'Alzheimer, la démence frontotemporale, la démence vasculaire et la démence à corps de Lewy (tableau 17.20).

Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie dégénérative cérébrale primitive d'étiologie inconnue et

Tableau 17.20. Causes de démence

Maladie d'Alzheimer
Démence à corps de Lewy
Démence frontotemporale
Démence vasculaire
Carence en vitamine : B_{12}, thiamine
Hypothyroïdie
Masse intracrânienne : hématome sous-dural, hydrocéphalie, tumeur
Encéphalopathie traumatique chronique, par exemple démence pugilistique
Infections : neurosyphilis, maladie de Creutzfeldt-Jakob, VIH
Maladie de Huntington
Maladie de Parkinson

Tableau 17.21. Test mental abrégé (*Abbreviated Mental Test Score* [AMTS])

1. Âge
2. Temps jusqu'à la prochaine heure
3. Adresse à se rappeler à la fin du test (numéro de la maison et nom de rue)
4. Année
5. Lieu – nom de l'hôpital
6. Reconnaissance de deux personnes (par exemple un médecin, une infirmière)
7. Date de naissance
8. Année de la Première Guerre mondiale
9. Nom du président actuel
10. Compter à rebours de 20 à 1
Le rappel de l'adresse est-il correct ?
Chaque réponse correcte vaut un point.

À la limite 7/8, la sensibilité est de 70 à 80 % et la spécificité est de 70 à 90 % pour le diagnostic de démence.

représentant plus de 65 % des cas de démence dans n'importe quel groupe d'âge. Les lésions histologiques sont une réduction des neurones dans plusieurs régions du cerveau, des dépôts neurofibrillaires, des plaques argentophiles, constituées en grande partie de la protéine amyloïde, et une dégénérescence granulovacuolaire.

Caractéristiques cliniques

Le début est insidieux et l'aggravation est constante au fil des ans. Généralement, au début, le symptôme prédominant est la perte de mémoire à court terme, mais ensuite la personnalité et l'intelligence se désintègrent lentement, toutes les fonctions corticales finissant par être affectées. Les conversations deviennent difficiles, car la personne ne trouve plus les mots adéquats ou ne comprend pas ce qu'on lui dit ; les aptitudes visiospatiales déclinent ; la capacité d'effectuer des tâches qualifiées se perd (apraxie) comme la faculté de reconnaître des objets, des vêtements, des personnes, des lieux (agnosie).

Examens

Il n'existe pas de test unique fournissant un diagnostic de démence. Les troubles mnésiques ne sont pas toujours dus à une démence et d'autres pathologies qui imitent la démence devraient être envisagées : délire, dépression, drogues, perte de mémoire normale liée à l'âge. Le mini-examen de l'état mental (*Mini Mental State Examination* [MMSE]) est couramment utilisé pour l'évaluation de la fonction cognitive. Un score de 25 ou plus sur 30 est considéré comme normal ; un score de 18 à 24 indique une insuffisance légère à modérée ; et un score de 17 ou inférieur correspond à une déficience grave. Le test AMTS (*Abbreviated Mental Test Score* ; test mental abrégé) offre l'avantage d'être simple et rapide (tableau 17.21). Il faut envisager la possibilité que le syndrome relève d'une étiologie rare, mais traitable, de démence (tableau 17.20). C'est pourquoi des analyses sanguines seront effectuées : hémogramme, biochimie hépatique, tests de fonction thyroïdienne, dosages de la vitamine B_{12} et du folate. Une TDM cérébrale est indiquée chez les patients jeunes ou en cas de symptomatologie atypique. La vulnérabilité de la personne atteinte de démence dépend de son environnement social et familial ; il faudra en tenir compte dans la recherche des soutiens et des aides communautaires nécessaires.

Soins

Dans la plupart des cas, il n'existe aucun traitement spécifique, mais l'anxiété et la dépression associées doivent et peuvent être soulagées. Les tentatives thérapeutiques visant à augmenter l'activité cholinergique étaient fondées sur les observations de déficience de la fonction cholinergique corticale. En effet, la production cérébrale de choline acétyltransférase, et donc d'acétylcholine, est réduite. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil, rivastigmine et galantamine) favorisent la transmission cholinergique en inhibant la

cholinestérase dans la fente synaptique. Ils procurent un bénéfice modeste et ralentissent quelque peu la détérioration intellectuelle des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer légère à modérée. Les patients doivent être pris en charge autant que possible dans la collectivité. Des mesures de soutien pour le patient et les soignants sont nécessaires. Aux divers stades de la maladie, il faudra faire appel aux soins de jour, aux services à domicile par une aide-ménagère, ou à une personne de compagnie, mais à un certain point, un séjour à long terme en institution s'imposera, dans une maison de retraite ou une maison de repos et de soins.

Pronostic

L'évolution est un déclin inexorable. La survie moyenne est de 8 à 10 ans.

Démence vasculaire (infarctus multiples)

Cette démence est la deuxième cause la plus fréquente de démence; la détérioration évolue par paliers, des phases de dégradation étant suivies de courtes périodes de stabilité. On retrouve habituellement des antécédents d'AVC, mais la démence peut faire suite à une succession d'AVC aigus ou, moins fréquemment, à un seul AVC important. Le patient peut avoir d'autres manifestations d'artériopathie.

Démence à corps de Lewy

Cette démence se caractérise par une cognition fluctuante, avec des variations prononcées de l'attention et de la vigilance, mais elle peut débuter sans perte de mémoire importante ou persistante. C'est la détérioration de l'attention et des aptitudes visiospatiales frontales et sous-corticales qui prédomine. Elle peut s'accompagner de dépression et de troubles du sommeil. Une caractéristique est la récurrence d'hallucinations visuelles, faites de visages étranges ou de créatures effrayantes. Des signes de parkinsonisme, comme la lenteur et la rigidité, sont fréquents et responsables de chutes répétées. Le patient peut délirer et avoir des pertes de conscience transitoires. À l'autopsie, l'examen histologique du cortex montre de nombreux corps de Lewy. Ces inclusions ont d'abord été décrites dans la maladie de Parkinson idiopathique, mais elles sont une caractéristique de ce type de démence. Les neuroleptiques sont contre-indiqués.

Maladies des nerfs périphériques

Six mécanismes principaux altèrent le fonctionnement d'un nerf : une démyélinisation, une dégénérescence axonale, (toxine) ou wallérienne à la suite d'une section, une compression, un infarctus (en cas d'artérite) et une infiltration par des cellules inflammatoires (sarcoïdose).

Mononeuropathies

Une mononeuropathie est l'atteinte isolée d'un nerf, alors que dans une mononeuropathie multiple (multinévrite), plusieurs nerfs sont affectés mais de manière asymétrique. Une mononeuropathie peut être la conséquence d'une compression aiguë, en particulier là où, anatomiquement, le nerf est exposé (par exemple le nerf fibulaire à la tête du péroné) ou traverse un passage relativement étroit (par exemple le canal carpien). Elle peut aussi être causée directement par un traumatisme violent, une intervention chirurgicale ou une plaie pénétrante.

Syndrome du canal carpien

Le syndrome du canal carpien est la neuropathie par compression la plus courante. C'est le nerf médian, qui passe dans le canal carpien, qui est lésé.

Étiologie

Ce syndrome est habituellement idiopathique, mais peut être associé à l'hypothyroïdie, le diabète, la grossesse, l'obésité, la polyarthrite rhumatoïde et l'acromégalie.

Caractéristiques cliniques

Les antécédents sont de la douleur et des paresthésies dans la main, s'aggravant généralement la nuit, au point de réveiller le patient. Tout signe physique peut être absent, mais on peut aussi trouver une faiblesse et une atrophie des muscles de l'éminence thénar ainsi qu'une perte sensorielle de la paume et de la face palmaire du pouce, de l'index, du majeur et de la face radiale de l'annulaire. En tapant sur le canal carpien, on peut reproduire la douleur (signe de Tinnel).

Soins

Le traitement avec une attelle nocturne ou des injections locales de corticoïdes soulage de manière temporaire. À moins que l'affection ne soit susceptible de guérir spontanément, par exemple après la grossesse ou une cure d'amaigrissement, la décompression chirurgicale est le traitement définitif.

Les neuropathies de compression peuvent également affecter le nerf cubital (coude), le nerf radial (pression contre l'humérus) et le nerf fibulaire (pression à la tête du péroné).

Multinévrite

Une multinévrite est souvent un signe de trouble systémique (tableau 17.19), le traitement étant celui de la maladie sous-jacente. Une présentation aiguë est le plus souvent due à une vascularite ; dans ce cas, un traitement rapide avec des corticoïdes peut prévenir des lésions nerveuses irréversibles.

Polyneuropathie

La polyneuropathie est une maladie diffuse et chronique habituellement symétrique, pouvant impliquer des nerfs moteurs, sensoriels ou autonomes, seuls ou combinés. Les symptômes sensoriels sont des engourdissements, des picotements, des fourmillements, des douleurs dans les extrémités et une instabilité en position debout. L'engourdissement est ressenti surtout au bout des bras ou des jambes ; c'est la distribution en « gant » ou « chaussette ». L'atteinte des nerfs moteurs se manifeste essentiellement par de la faiblesse. La neuropathie autonome entraîne une hypotension orthostatique, une rétention urinaire, une dysfonction érectile, de la diarrhée (parfois de la constipation), une diminution de la transpiration, une altération des réponses pupillaires et des arythmies cardiaques. De nombreuses variétés de neuropathie affectent la fonction autonome à un certain degré, mais parfois ce type d'altération prédomine. C'est le cas dans le diabète, l'amylose et le syndrome de Guillain-Barré.

Le tableau 17.22 énumère les diverses polyneuropathies. En Europe, le diabète est la cause la plus fréquente. Les examens de première ligne chez un patient atteint de polyneuropathie sont : hémogramme, vitesse de sédimentation, dosage de la vitamine B_{12} sérique, glycémie, dosage de l'urée et des électrolytes, biochimie hépatique et parfois des tests de conduction nerveuse (voir plus haut).

Tableau 17.22. Polyneuropathies

Syndrome de Guillain-Barré
Polyradiculonévrite démyélinisante inflammatoire chronique
Polyneuropathie dipthérique
Neuropathie sensorimotrice idiopathique
Médicaments : par exemple isoniazide, métronidazole, cisplatine, phénytoïne
Intoxications : alcool, plomb, arsenic, thallium
Métaboliques : diabète, urémie, maladie de la thyroïde, porphyrie, amylose
Carences en vitamines : B_1 (thiamine), B_6 (pyridoxine), acide nicotinique, B_{12}
Neuropathie sensorimotrice héréditaire
Neuropathie associée à un cancer : manifestation paranéoplasique, myélome
Neuropathie autonome
Neuropathie associée au VIH
Neuropathie des maladies systémiques : lupus érythémateux disséminé, périartérite noueuse, Churg et Strauss, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose, artérite à cellules géantes
Neuropathie de réanimation – patients en USI avec défaillance multiviscérale

Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Le SGB est la plus fréquente des neuropathies aiguës ; il s'agit généralement d'une polyneuropathie par démyélinisation inflammatoire, mais elle est parfois axonale. Elle peut mettre à la vie en danger en raison d'une insuffisance respiratoire.

Pathogénie

Le SGB est généralement déclenché par une infection : *Campylobacter jejuni*, le virus d'Epstein-Barr et le cytomégalovirus y ont notamment été associés. On pense que l'agent infectieux partage des épitopes avec un antigène des tissus nerveux

périphériques (ganglioside GM_1 et GQ1b) ; il induit ainsi la production d'autoanticorps qui s'attaquent aux cellules nerveuses.

Caractéristiques cliniques

Une faiblesse des membres (généralement symétrique) se manifeste progressivement pour atteindre son maximum après environ 4 semaines. Dès le début de la maladie, les réflexes se perdent. Les symptômes sensoriels sont fréquents, par exemple des paresthésies, mais l'examen révèle peu de signes sensoriels. Le degré d'invalidité va du bénin au très grave, notamment quand les muscles respiratoires ou faciaux sont impliqués. Parfois, surviennent des troubles neurovégétatifs, comme une hypotension orthostatique, une arythmie cardiaque, un iléus ou une atonie vésicale. Le syndrome de Miller-Fisher est une variante caractérisée par une atteinte des nerfs crâniens innervant les muscles oculaires ; la conséquence est une opthalmoplégie et de l'ataxie.

Examens

Le diagnostic repose sur des bases cliniques et est confirmé par les études de la conduction nerveuse qui montrent un ralentissement de la conduction motrice, une latence motrice distale prolongée et/ou un bloc de conduction. Dans le LCR, le taux protéique est élevé, mais c'est un signe non spécifique ; la concentration en glucose et le nombre de cellules sont normaux. Dans le syndrome de Miller-Fisher, la détection des anticorps contre GQ1b a une sensibilité de 90 %.

Diagnostic différentiel

Les autres causes de paralysie neuromusculaire (hypokaliémie, polymyosite, botulisme, poliomyélite) peuvent généralement être écartées sur la base de la clinique et des examens. Une IRM de la colonne vertébrale peut être nécessaire pour exclure une myélite transverse ou une compression de la moelle.

Soins

La capacité vitale est contrôlée toutes les 4 heures afin qu'une faiblesse éventuelle des muscles respiratoires soit détectée à temps. Une chute en dessous de 80 % de la valeur prédite ou de 20 ml/kg est une indication de transfert dans une USI pour ventilation mécanique. Une surveillance ECG est nécessaire pour détecter ou suivre une arythmie cardiaque qui pourrait survenir à la suite d'une dysfonction autonome.

Des immunoglobulines intraveineuses (0,4 g/kg par jour pendant 5 jours consécutifs) constituent le traitement habituel. Elles réduisent la durée et la gravité de la paralysie et ont moins d'effets secondaires que les échanges plasmatiques. Les immunoglobulines sont contre-indiquées chez les patients déficients en IgA chez lesquels elles provoquent des réactions allergiques graves. Avant le traitement, il faut donc doser l'IgA sérique. Le traitement de soutien comprend l'héparine pour prévenir la thrombose, de la physiothérapie pour prévenir les contractures et, si nécessaire, une alimentation par sonde nasogastrique ou par gastrostomie endoscopique percutanée chez les patients atteints de troubles de la déglutition. Dans tous les pays francophones, il existe des associations de soutien aux patients et à leur famille.

La récupération commence après un délai très variable, allant de quelques jours à 6 semaines après le début. Une ventilation prolongée peut être nécessaire. Retrouver une mobilité indépendante peut prendre plusieurs mois et la guérison peut rester incomplète. Environ 10 % des patients décèdent d'insuffisance respiratoire, d'embolie pulmonaire ou d'une infection et 20 % gardent des dommages neurologiques permanents.

Neuropathies par carence vitaminique

Thiamine (vitamine B_1)

Les patients alcooliques peuvent être victimes d'une carence en thiamine, en particulier lorsqu'ils se nourrissent moins. La dénutrition, quelle qu'en soit la cause, et le béribéri, qui s'observe dans les zones les plus pauvres d'Asie du Sud-Est où seul le riz poli est consommé, sont également des causes de carence en vitamine B_1. Celle-ci se manifeste par le syndrome de Wernicke-Korsakoff (voir chap. 13), une polyneuropathie et une insuffisance cardiaque (rarement observées dans les pays occidentaux). Comme

traitement, la thiamine (250 mg par jour) sera administrée par voie IM ou IV pendant 3 jours, mais la voie parentérale comporte un risque de réaction anaphylactique. Chez ces patients à haut risque, la thiamine doit toujours être administrée avant une perfusion intraveineuse de glucose.

Pyridoxine (vitamine E_6)

Cette carence entraîne principalement une neuropathie sensorielle. Elle peut être précipitée par un traitement antituberculeux à l'isoniazide (qui se complexe avec le phosphate de pyridoxal) chez des patients qui acétylent le médicament lentement. À titre prophylactique, la pyridoxine (10 mg par jour) est associée à l'isoniazide.

Vitamine B_{12}

Une polyneuropathie et le *syndrome de dégénérescence subaiguë combinée de la moelle épinière* sont les conséquences de cette carence. Les symptômes sont : une perte sensorielle distale (en particulier en cas d'atteinte du cordon postérieur), l'absence du réflexe achilléen (en raison de la neuropathie) et des signes de maladie médullaire (réflexes rotuliens exagérés, signe de Babinski). Le traitement consiste en vitamine B_{12} par voie IM (voir chap. 5) ; il guérit les lésions nerveuses périphériques, mais a peu d'effet sur les manifestations médullaires et cérébrales.

Neuropathie sensorimotrice héréditaire

Il s'agit d'un groupe vaste et complexe d'affections dues à des mutations génétiques. La maladie de Charcot-Marie-Tooth, aussi appelée amyotrophie péronière, est la plus fréquente ; dans la plupart des cas, elle est transmise de manière autosomique dominante. Sur de nombreuses années, la partie distale des membres, surtout les jambes, s'atrophie et s'affaiblit progressivement ; la dégradation s'accompagne de diverses pertes sensorielles et de l'abolition de certains réflexes. Dans les cas avancés, l'atrophie distale en dessous des genoux est si marquée que les jambes ressemblent à « des bouteilles de champagne renversées ».

Maladies musculaires

Une maladie musculaire se caractérise avant tout par de la faiblesse. La sensibilité et les réflexes sont intacts, contrairement à ce que l'on observe en cas de neuropathie ; de plus, l'atrophie est tardive. Une maladie musculaire peut être acquise ou congénitale (tableau 17.23). Les examens en cas de suspicion de maladie musculaire sont décrits plus haut au paragraphe « Examens habituels en cas de maladie neurologique ».

Maladie musculaire acquise

La polymyosite et la dermatomyosite sont décrites au chapitre 7. La myosite à inclusions est une myopathie inflammatoire idiopathique rare atteignant les hommes de plus de 50 ans. Une faiblesse musculaire pharyngée et lentement progressive des muscles distaux caractérise cette affection, pour laquelle aucun traitement spécifique n'est disponible. La faiblesse qui se manifeste dans les maladies musculaires associées à des médicaments, à des toxines et aux maladies endocriniennes affecte habituellement les racines des membres (myopathie proximale). Typiquement, le patient est incapable de quitter une position assise sans l'utilisation de ses bras.

Myasthénie

La myasthénie est caractérisée par une faiblesse et une fatigabilité des muscles proximaux des membres, oculaires et bulbaires. Le cœur n'est pas touché. Elle peut se manifester à tout âge, mais des pics sont observés durant la trentaine et la soixantaine. Elle est deux fois plus fréquente chez les femmes.

Étiologie

Dans la plupart des cas, des autoanticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine (anticorps anti-AChR) de la membrane postsynaptique dans les jonctions neuromusculaires provoquent la perte des récepteurs. Chez environ 70 % des patients de moins de 40 ans, la myasthénie est associée à une hyperplasie thymique et, chez environ 10 %, à une tumeur du thymus.

Tableau 17.23. Maladies musculaires : classement

Acquise	Génétique
Inflammatoire	Dystrophique
– Polymyosite/dermatomyosite	– Duchenne
– Myosite à inclusions	– Facio-scapulo-humérale
– Infection virale, bactérienne, parasitaire	– Des ceintures et autres
Sarcoïdose	
Endocrinienne*	Myotonique
– Corticoïdes/syndrome de Cushing	– Dystrophie myotonique
– Maladie de la thyroïde	– Myotonie congénitale
– Hypocalcémie	Canalopathies
– Ostéomalacie	– Paralysie périodique hypokaliémique
– Hypokaliémie	– Paralysie périodique hyperkaliémique
– Excès d'alcool	– Paralysie périodique normokaliémique
– Médicaments (diamorphine, amphétamine, statine)	
Myasthénique	Métaboliques (toutes rares)
– Myasthénie	– Déficit en myophosphorylase (syndrome de McArdle)
– Syndrome myopathique myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE)	– Autres défauts du métabolisme du glycogène et des acides gras
	– Maladie mitochondriale
	– Hyperpyrexie maligne

Caractéristiques cliniques

Le patient se plaint habituellement de fatigabilité musculaire lors d'une activité soutenue ou répétée, celle-ci s'améliorant avec le repos. Les muscles oculaires sont les premiers à être impliqués chez environ 65 % des patients, entraînant une ptose palpébrale souvent partielle ou unilatérale et qui s'améliore avec le sommeil ou par l'application d'une poche de glace sur les paupières (signe spécifique à la myasthénie). La faiblesse s'étend alors à d'autres muscles, habituellement de haut en bas, entraînant ainsi des difficultés d'élocution, de mastication, de déglutition, puis de respiration. La fatigue peut être démontrée par la ptose palpébrale qui survient quand le regard est maintenu vers le haut, ou la lente descente du bras lorsque le patient assis est invité à le maintenir tendu.

Examens

- Les anticorps anti-AChR sont spécifiques de la myasthénie et sont présents dans le sérum de 90 % des cas de myasthénie généralisée, mais dans moins de 30 % des maladies oculaires pures. En cas de maladie sans anti-AChR, on trouve des anticorps dirigés contre un récepteur à activité tyrosine kinase et spécifique des muscles (anticorps anti-MuSK [*muscle-specific receptor tyrosine kinase*]).
- Le test des potentiels évoqués montre un décrément caractéristique après stimulation du nerf moteur.
- Un thymome doit être recherché par TDM ou IRM thoracique.
- Le test au Tensilon (édrophonium) est rarement nécessaire ; le résultat est positif si l'injection intraveineuse de cet agent anticholinestérasique améliore rapidement, mais brièvement, la faiblesse.

Diagnostic différentiel

Une ophtalmopathie thyroïdienne, une dystrophie myotonique et des lésions des nerfs crâniens issus du tronc cérébral se manifestent par des symptômes oculaires et/ou bulbaires. La faiblesse musculaire du botulisme apparaît rapidement, s'accompagne souvent d'une paralysie pupillaire et, bien sûr, d'antécédents d'ingestion d'aliments contaminés. Dans la maladie des motoneurones,

la faiblesse musculaire généralisée diffère selon l'implication des neurones moteurs supérieurs ou inférieurs. Le syndrome myopathique myasthénique de Lambert-Eaton est dû à un défaut présynaptique à la jonction neuromusculaire chez les patients atteints de cancer bronchique à petites cellules ; une faiblesse musculaire des membres est le symptôme d'appel habituel ; l'exercice améliore les symptômes et les réflexes sont diminués ou absents.

Soins

- Les *anticholinestérases* (par exemple la pyridostigmine orale : dose initiale de 60 mg trois fois par jour, dose ajustée ensuite en fonction de la réponse) augmentent la disponibilité de l'acétylcholine au niveau du récepteur et constituent la pierre angulaire du traitement. Une dose excessive peut entraîner une « crise cholinergique », c'est-à-dire une aggravation de la faiblesse, de l'hypersalivation, des douleurs abdominales et de la diarrhée. Toutefois, la faiblesse serait plus souvent due à la myasthénie elle-même, sauf si les doses excessives sont particulièrement élevées (> 360 mg par jour).
- Les *médicaments immunosuppresseurs* sont utilisés chez les patients qui ne répondent pas à la pyridostigmine ou qui rechutent malgré le traitement. Les corticoïdes soulagent dans 70 % des cas. On peut aussi recourir à l'azathioprine, au mycophénolate et à d'autres immunosuppresseurs.
- La *plasmaphérèse* et les *immunoglobulines intraveineuses* ont un effet bénéfique rapide et transitoire et elles sont parfois utilisées comme relais avant d'autres thérapies, comme la thymectomie ou les immunosuppresseurs ou en cas de crise myasthénique. Celle-ci met la vie en danger par faiblesse des muscles respiratoires et bulbaires et peut être induite par des médicaments, par exemple les aminosides ou les β-bloquants.
- La *thymectomie* est pratiquée en cas de thymome en raison d'une cancérisation possible et chez des patients sélectionnés sans thymome, mais qui sont susceptibles d'en bénéficier et de connaître une rémission sans médicament, les critères de la sélection étant avoir moins de 50 ans et avoir des anticorps anti-AChR.

Dystrophies musculaires

Ces myopathies progressives héréditaires sont dues à des mutations de divers gènes nécessaires au fonctionnement musculaire normal. Les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker sont héritées comme des traits récessifs liés à l'X ; la mutation en cause touche le gène de la dystrophine. La dystrophie musculaire de Duchenne se manifeste dès la petite enfance par une faiblesse des muscles proximaux de la jambe ; elle s'étend ensuite progressivement à d'autres groupes musculaires et aboutit à un handicap grave et à la mort à la fin de l'adolescence. Il n'existe aucun traitement curatif. Les symptômes de la dystrophie musculaire de Becker apparaissent plus tard et l'impact clinique est plus modéré. Le tableau 17.24 présente d'autres dystrophies qui se manifestent plus tard dans la vie.

Myotonies

La myotonie est un retard de relaxation musculaire après contraction. Elle peut être constatée par un serrement de main dont il est difficile de se libérer. Les patients tolèrent mal les anesthésiques

Tableau 17.24. Dystrophies des ceintures et facio-scapulo-humérales

	Des ceintures	Facio-scapulo-humérale
Hérédité	Autosomique, dominante ou récessive	Généralement dominante
Début	10–20 ans	10–40 ans
Muscles touchés	Épaules, ceinture pelvienne	Face, épaules, ceinture pelvienne
Évolution	Handicap grave en 20–25 ans	Espérance de vie normale
Pseudohypertrophie	Rare	Très rare

généraux. La dystrophie myotonique et la myotonie congénitale, des maladies autosomiques dominantes, sont les plus fréquentes.

Dystrophie myotonique

Ptose palpébrale, faiblesse, myotonie et atrophie des muscles faciaux et distaux, se développant progressivement, constituent le tableau clinique de cette maladie. D'autres manifestations fréquentes sont : cataracte, calvitie frontale, cardiomyopathie, handicap mental léger, intolérance au glucose et hypogonadisme. La phénytoïne ou le procaïnamide soulagent parfois la myotonie.

Myotonie congénitale

Il s'agit d'une myotonie modérée et isolée souvent accentuée par le repos et le froid. Elle apparaît durant l'enfance et persiste toute la vie.

Délire

Délire (état confusionnel toxique)

Le délire est une affection aiguë ou subaiguë dans laquelle des troubles de la conscience sont associés à des anomalies de la perception et de l'humeur. L'altération de la conscience peut varier en gravité et fluctue souvent, ce qui n'est pas le cas dans la démence. La confusion s'aggrave souvent la nuit et peut s'accompagner d'hallucinations, d'illusions, d'agitation et d'agressivité. Le délire peut compliquer de nombreuses maladies (tableau 17.25), particulièrement chez les personnes âgées. Des maladies infectieuses et des médicaments sont les causes les plus communes.

Soins

Les examens et le traitement de la maladie sous-jacente sont prioritaires. Les mesures générales comprennent le retrait, si possible, de tous les médicaments, la réhydratation, le soulagement de la douleur et la sédation. Le malade doit être soigné dans un quartier calme du service. On ne doit recourir à la sédation que si le patient risque de se mutiler ou si son comportement agressif empêche le lancement du traitement. Les benzodiazépines sont généralement les médicaments de choix, bien que, pour un délire grave, l'halopéridol par voie IM (2,5 à 5 mg) puisse être préféré. La prise en charge du sevrage alcoolique est résumée au chapitre 13.

Tableau 17.25. Causes de délire

Infection systémique	
Médicaments	Antidépresseurs tricycliques Benzodiazépines Opiacés Anticonvulsivants
Sevrage drogue/alcool	
Troubles métaboliques	Insuffisance hépatique Insuffisance rénale Troubles de l'équilibre électrolytique Hypoxie Hypoglycémie
Carence en vitamine	Vitamine B_{12} Vitamine B_1 (syndrome de Wernicke-Korsakoff)
Lésion cérébrale	Traumatisme Tumeur Abcès Hémorragie méningée

Médicaments

Hypnotiques

Les hypnotiques devraient être réservés à des cures brèves parce que la dépendance et la tolérance peuvent survenir si le traitement se prolonge. Ils conviennent pour soulager des affections aiguës, après identification des causes. Les benzodiazépines sont les hypnotiques les plus couramment utilisés.

Mode d'action

Les benzodiazépines se lient à des sites spécifiques qui sont étroitement liés au récepteur $GABA_A$, ce qui induit un changement de conformation qui favorise l'action du neurotransmetteur GABA, un inhibiteur des neurones. La zopiclone n'est pas une benzodiazépine, mais se lie au même récepteur.

Indications

Insomnie transitoire due à des facteurs extérieurs comme le travail posté, des difficultés émotionnelles ou une maladie grave. Les benzodiazépines ne peuvent être utilisées que durant de courtes périodes, 4 semaines au plus.

Préparations et posologie

Témazépam

Comprimés : 10 mg, 20 mg ; solution buvable : 10 mg/5 ml.

- **Voie orale :** 10–20 mg au coucher.

Zopiclone

Comprimés : 3,75 mg, 7,5 mg.

- **Voie orale :** 7,5 mg au coucher ; personnes âgées, 3,75 mg au début.

Effets secondaires

Somnolence, étourdissements, confusion et ataxie, surtout chez les personnes âgées (à éviter si possible). La dose du soir peut causer le lendemain les effets désagréables ressentis après l'abus d'alcool (xylostomiase), ce qui peut nuire à la conduite d'un véhicule. Paradoxalement, l'anxiété et l'agressivité peuvent être amplifiées ; cet effet peut être généralement corrigé par l'ajustement de la dose vers le haut ou le bas. La tolérance peut se développer en 3 à 14 jours.

Précautions/contre-indications

Les contre-indications sont : dépression respiratoire, dyspnée aiguë, maladie hépatique grave, myasthénie, apnée du sommeil. À la suite d'une utilisation prolongée et en cas d'arrêt brusque, des symptômes de sevrage peuvent se manifester : anxiété, insomnie, dépression, psychose et convulsions. Après usage d'une préparation à action prolongée, ces effets peuvent être retardés de 3 semaines.

Anxiolytiques

Comme les hypnotiques, les anxiolytiques ne doivent être prescrits que durant de courtes périodes ; il faut en effet éviter le risque de dépendance et de tolérance. Ils peuvent soulager des affections aiguës, mais il faut d'abord identifier les causes. Les benzodiazépines sont à nouveau les anxiolytiques les plus couramment utilisés.

Mode d'action

Comme ci-dessus.

Indications

- Pour soulager une forte anxiété, mais en cure brève.
- Dans les troubles de panique résistant au traitement antidépresseur.
- Par voie intraveineuse pour une courte sédation à l'occasion d'explorations médicales, par exemple une coloscopie.
- Pour prévenir le syndrome de sevrage alcoolique.
- Les benzodiazépines sont également utilisées dans le traitement aigu d'un état de mal épileptique.

Préparations et posologie

Diazépam

Comprimés : 2 mg, 5 mg, 10 mg ; solution orale : 2 mg/5 ml, 5 mg/5 ml ; émulsion pour injection : 10 mg/2 ml ; solution rectale : 2,5 mg/1,25 ml, 5 mg/2,5 ml, 10 mg/2,5 ml.

- **Voie orale :** anxiété : 2 mg trois fois par jour, augmenter si nécessaire à 15–30 mg par jour en doses fractionnées. Personnes âgées : moitié de la dose pour adulte. Insomnie associées à l'anxiété : 5–15 mg au coucher.
- **Voie IM/IV :** pour anxiété aiguë intense et le contrôle des attaques de panique : 10 mg répétés si nécessaire, après pas moins de 4 heures (dans une grosse veine à un débit ne dépassant pas 5 mg/min). En cas de mal épileptique : 10–20 mg IV répétés si nécessaire après 30–60 minutes ; peut être suivi d'une perfusion jusqu'à un maximum de 3 mg/kg en 24 heures.
- **Voie rectale :** 500 µg/kg jusqu'à un maximum de 30 mg (demi-dose pour les personnes âgées), à répéter après 12 heures si nécessaire.

Lorazépam

Comprimés : 1 mg, 2,5 mg ; injection 4 mg/ml.

- **Voie orale :** anxiété : 1–4 mg par jour en doses fractionnées (demi-dose pour les personnes âgées). Insomnie associée à l'anxiété : 1–2 mg au coucher.
- **Voie IM/IV :** pour anxiété aiguë intense et le contrôle des attaques de panique : 25–30 µg/kg, à renouveler si nécessaire toutes les 6 heures

(dans une grosse veine par injection lente). En cas de mal épileptique : 4 mg, par voie intraveineuse dans une grosse veine.

Chlordiazépoxide

Gélules : 5 mg, 10 mg ; comprimés : 5 mg, 10 mg.

- **Voie orale** : anxiété : 10 mg trois fois par jour, à augmenter si nécessaire à 60–100 mg par jour. Dans le sevrage alcoolique : 10–50 mg quatre fois par jour (sous surveillance), réduire progressivement en 7–14 jours.

Oxazépam

Comprimés : 10 mg, 15 mg, 30 mg.

- **Voie orale :** anxiété : 15–30 mg trois à quatre fois par jour (demi-dose pour les personnes âgées). Insomnie associée à l'anxiété : 15–25 mg (maximum 50 mg) au coucher.

Il a une courte durée d'action et est utilisé au lieu de la chlordiazépoxide dans le sevrage alcoolique pour les patients ayant un dysfonctionnement hépatique grave, 15–30 mg quatre fois par jour (sous surveillance) et à réduire progressivement en 7–14 jours.

Antipsychotiques (« neuroleptiques »)

Mode d'action

Blocage des récepteurs D2 de la dopamine dans le SNC.

Indications

À court terme, pour calmer des patients perturbés quelle que soit la psychopathologie sous-jacente, par exemple schizophrénie, manie, délire toxique. Utilisés dans le traitement à long terme de la schizophrénie. Ils conviennent également pour traiter le hoquet chronique ainsi que des nausées et des vomissements.

Préparations et posologie

Chlorpromazine

Comprimés : 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg ; solution buvable : 25 mg/5 ml, 100 mg/5 ml ; suppositoires : 100 mg.

Initialement 25–50 mg trois fois par jour ou 75 mg le soir ; ajuster selon la réponse.

Halopéridol

Capsules : 500 µg ; comprimés : 500 µg, 1,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg ; liquide pour voie orale : 5 mg/5 ml, 10 mg/5 ml ; injection : 5 mg/ml, 20 mg/ml.

- **Voie orale :** psychoses : 1,5–3 mg d'abord (3–5 mg dans les cas graves) deux à trois fois par jour ; peut être porté à un maximum de 30 mg par jour en doses fractionnées, puis réduire à la dose d'entretien lorsque le contrôle est atteint. Hoquet et vomissements : 1–1,5 mg trois fois par jour.
- **Voie IM/IV :** 2–10 mg répétés toutes les 4–8 heures en fonction de la réponse jusqu'à un maximum de 18 mg par jour.

Effets secondaires

Somnolence aiguë, hypotension, tachycardie, convulsions, symptômes antimuscariniques (bouche sèche, constipation, miction difficile, vision floue), syndrome malin des neuroleptiques (hyperthermie, niveau de conscience fluctuant, rigidité musculaire, dysautonomie). Un usage prolongé peut conduire à des effets secondaires extrapyramidaux, hématologiques et endocriniens (consulter le Résumé des caractéristiques du produit [RCP]).

Précautions/contre-indications

Utiliser avec prudence en cas de maladie du foie, d'insuffisance rénale, de maladie cardiovasculaire, de maladie de Parkinson, d'épilepsie, de myasthénie, de glaucome. Contre-indiqué en cas de coma et de phéochromocytome. Nombreuses interactions médicamenteuses (consulter le RCP).

Antiépileptiques

Médicaments de choix pour les crises chez les adultes. Les antiépileptiques plus récents ne sont pas décrits ici et doivent être réservés aux spécialistes.

Carbamazépine

Mode d'action

L'inhibition de décharges neuronales répétitives est obtenue par la réduction de l'influx transmembranaire de Na^+, par blocage des canaux Na^+.

Indications

Médicament de choix pour les crises simples et partielles complexes, et pour les crises tonicocloniques secondaires à une décharge focale.

Préparations et posologie

Comprimés : 100 mg, 200 mg, 400 mg ; liquide : 100 mg/5 ml ; suppositoires : 100 mg ; comprimés à libération modifiée : 200 mg, 400 mg.

Initialement, 100 mg une ou deux fois par jour ; augmenter lentement jusqu'à la dose habituelle de 0,8–1,2 g par jour (épilepsie) ou 200 mg trois à quatre fois par jour (névralgie du trijumeau). Les doses quotidiennes totales sont les mêmes pour les préparations à libération modifiée, mais elles doivent être prises deux fois par jour (peut assurer des taux plus stables).

Effets secondaires

Nausées et vomissements, surtout en début de traitement. La carbamazépine peut avoir des effets toxiques sur le SNC, qui se manifestent par : vision double, étourdissements, somnolence et ataxie. Une leucopénie transitoire est fréquente, surtout en début de traitement – une aplasie médullaire grave est rare. Une hyponatrémie peut être causée par potentialisation de l'hormone antidiurétique.

Précautions/contre-indications

La carbamazépine est contre-indiquée dans les anomalies de conduction AV (à moins que le patient ne porte un stimulateur), en cas d'antécédents de dépression de la moelle osseuse ou dans la porphyrie. Elle amplifie l'activité enzymatique hépatique, d'où un métabolisme accéléré de la pilule contraceptive orale (la dose d'estrogène devrait être augmentée pour éviter l'échec de la contraception). Elle réduit l'effet anticoagulant de la warfarine et l'activité immunosuppressive de la ciclosporine (pour les autres interactions, consulter le RCP). Elle interagit également avec les autres médicaments antiépileptiques.

Valproate

Mode d'action

Le valproate stabilise les membranes neuronales par blocage des canaux Na^+ transmembranaires.

Indications

Efficace dans toutes les formes d'épilepsie.

Préparations et posologie

Comprimés : 100 mg, 200 mg ; solution : 200 mg/5 ml ; poudre à reconstituer pour injection : 400 mg.

600 mg par jour en deux doses fractionnées ; augmenter de 200 mg/jour à 3 jours d'intervalle jusqu'à la dose habituelle de 1–2 g par jour en doses fractionnées.

Effets secondaires

Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, pancréatite aiguë), augmentation de l'appétit et gain de poids, perte de cheveux passagère, tremblements liés à la dose, thrombopénie, hépatotoxicité rarement grave. La concentration plasmatique du médicament n'est pas corrélée à l'effet thérapeutique et les dosages ne sont nécessaires qu'en cas de suspicion de toxicité.

Précautions/contre-indications

Affection hépatique aiguë, porphyrie. Contrôler la biochimie hépatique tous les 6 mois chez les personnes qui sont exposées à un risque de lésions hépatiques graves (consulter le RCP). Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses avec les antiépileptiques et d'autres produits (consulter le RCP).

Phénytoïne

Mode d'action

Inhibition de l'afflux de sodium à travers la membrane cellulaire, ce qui réduit l'excitabilité cellulaire.

Indications

Toutes les formes d'épilepsie, sauf les absences, mais elle est beaucoup moins utilisée dans les pays développés. Elle convient également pour le traitement de l'état de mal et dans la névralgie du trijumeau.

Préparations et posologie

Gélules : 25 mg, 50 mg, 100 mg, 300 mg ; suspension : 30 mg/5 ml, injection : 50 mg/ml.

- **Voie orale :** 150–300 mg par jour (une ou deux doses) à augmenter progressivement selon les besoins (avec suivi de sa concentration plasma-

tique) ; dose habituelle 200–500 mg. Les taux de référence sont de 40–80 mmol/l (10–20 mg/l) mesurés immédiatement avant la prise suivante.

- **Voie IV :** elle requiert une surveillance de la pression artérielle et de l'ECG. La dose est de 18 mg/kg ; la concentration est ajustée à 10 mg/ml dans du chlorure de sodium à 0,9 % et le débit ne peut dépasser 50 mg/minutes (1 000 mg en 20 minutes pour un adulte de taille moyenne) en dose de charge. La dose d'entretien est de 100 mg par voie IV à intervalles de 6–8 heures avec surveillance de la concentration plasmatique.

Effets secondaires

L'injection intraveineuse peut provoquer une dépression du SNC et des systèmes respiratoire et cardiovasculaire (hypotension, bloc cardiaque, arythmie). En cas d'hypotension, il faut ralentir le débit de perfusion ou l'arrêter. Les autres effets secondaires sont liés à la dose et sont notamment : une altération des fonctions du tronc cérébral et du cervelet (nystagmus, vision double, vertiges, ataxie, dysarthrie), des altérations chroniques des tissus conjonctifs (hyperplasie gingivale, accentuation des traits du visage, hirsutisme), des éruptions cutanées (arrêter le traitement), une carence en folate, une carence en vitamine D en raison d'un métabolisme accru, des dyscrasies sanguines, une lymphadénopathie et des effets tératogènes.

Précautions/contre-indications

La phénytoïne est contre-indiquée en cas de bradycardie sinusale, de bloc auriculoventriculaire et de porphyrie. Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses (consulter le RCP). Elle est fortement liée aux protéines et peut être déplacée par le valproate et les salicylates, ce qui renforce son activité. Comme elle active les enzymes hépatiques qui métabolisent les médicaments, elle atténue les effets de la warfarine et de la ciclosporine (consulter le RCP pour la liste complète des interactions).

Fosphénytoïne

Mode d'action

Comme celui de la phénytoïne.

Indications

Comme celles de la phénytoïne.

Préparations et posologie

Injection : 75 mg/ml.

Promédicament de la phénytoïne, qui peut être administré plus rapidement et qui provoque moins de réactions au site d'injection. La dose exprimée en équivalent de phénytoïne sodique (EP) (fosphénytoïne 1,5 mg = phénytoïne sodique 1 mg).

État de mal épileptique : d'abord 15 mg d'EP/kg par perfusion IV (avec surveillance de la pression artérielle, de l'ECG et de la fréquence respiratoire durant la perfusion et au moins 30 minutes après) à un débit de 100–150 mg d'EP/min. La dose d'entretien est de 4–5 mg d'EP/kg par jour (en une à quatre doses) en perfusion IV à un débit de 50–100 mg d'EP/min.

Effets secondaires

Comme ceux de la phénytoïne.

Précautions/contre-indications

Comme pour la phénytoïne.

This page intentionally left blank

Dermatologie

CHAPITRE 18

Introduction

Les maladies cutanées sont très fréquentes, bien que leur prévalence exacte soit inconnue. Plus de 1000 syndromes différents ont été décrits, mais les deux tiers de tous les cas sont la conséquence de moins de 10 affections. Dans les pays en développement, des maladies infectieuses comme la tuberculose, la lèpre et l'onchocercose sont courantes, alors que dans les pays développés, des inflammations, comme l'acné ou l'eczéma, sont fréquentes. Certaines affections peuvent faire partie du développement normal, par exemple l'acné; d'autres peuvent être héréditaires, par exemple le syndrome d'Ehlers-Danlos; d'autres encore font partie d'une maladie systémique, par exemple l'éruption d'un lupus érythémateux disséminé. Ce chapitre se limite à la description des affections de la peau les plus courantes et de celles qui peuvent être fatales, par exemple le mélanome malin ou le pemphigus. La figure 18.1 décrit la structure et les fonctions de la peau.

Infections de la peau et des tissus mous

Les infections de la peau et des tissus mous sous-jacents sont fréquentes. La plupart sont causées par des cocci à Gram positif, *Staphylococcus aureus* (qui fait partie de la microflore normale de la peau), et *Streptococcus pyogenes*. Parfois, l'infection est introduite par une morsure d'animal ou par la pénétration d'un corps étranger; dans ces cas, des germes inhabituels peuvent être trouvés.

La cellulite est une infection invasive, impliquant la couche sous-cutanée profonde, et est l'infection cutanée la plus courante menant à une hospitalisation. Elle s'inscrit dans un continuum d'infections de la peau qui comprennent l'impétigo (infection superficielle vésiculopustuleuse chez les enfants), les folliculites (lésions érythémateuses multiples avec une pustule centrée sur un follicules pileux) et les furoncles (abcès dans le tissu sous-cutané qui sont drainés via les follicules pileux). Les trois dernières infections sont habituellement causées par *S. aureus*.

Cellulite et érysipèle

Une cellulite implique préférentiellement les extrémités inférieures. Les facteurs de risque comprennent le lymphœdème, le site d'entrée (ulcère de jambe, traumatisme, présence de tinea pedis – «pied d'athlète»), une insuffisance veineuse, un œdème des jambes et l'obésité. Elle est généralement causée par un streptocoque, rarement par un staphylocoque, mais parfois par un SARM (*S. aureus* résistant à la méticilline) contracté hors de l'hôpital. Érysipèle est le terme utilisé pour désigner une infection plus superficielle, souvent sur le visage. Dans la majorité des cas, elle est causée par des streptocoques β-hémolytiques du groupe A.

Caractéristiques cliniques

La cellulite se manifeste comme un érythème dans la zone concernée, avec des bords mal délimités, un gonflement, de la chaleur et de la sensibilité. Elle peut s'accompagner d'un peu de

L'essentiel pour la médecine générale
© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

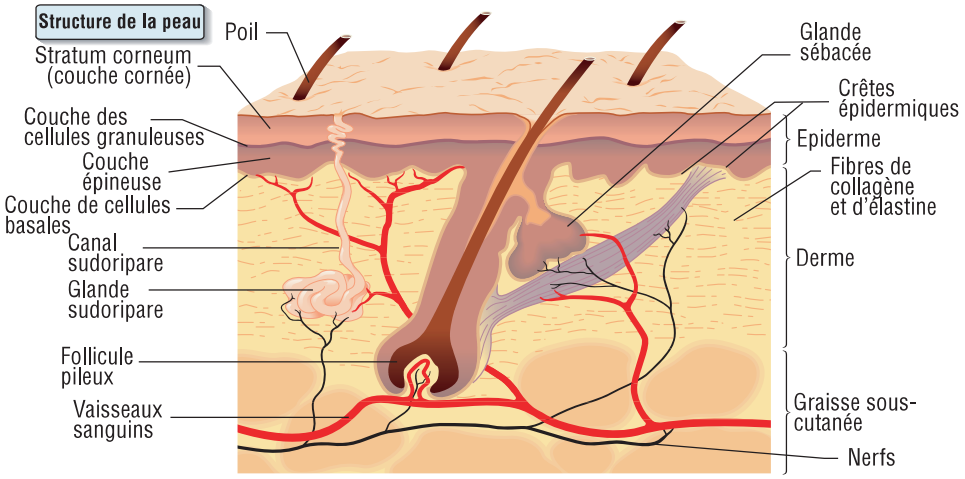


Figure 18.1. Structure et fonction de la peau.

- Barrière physique contre les forces de frottement et de cisaillement
- Protection contre les infections, les produits chimiques, le rayonnement ultraviolet
- Prévention de la perte excessive d'eau ou de son absorption
- Synthèse de vitamine D induite par les ultraviolets
- Régulation de la température
- Sensation (douleur, toucher, température)
- Présentation d'antigène/réactions immunologiques/cicatrisation.

fièvre. Dans l'érysipèle, le site est érythémateux et surélevé ; il se démarque nettement de la peau normale.

Diagnostic

Le diagnostic est clinique. Il faut rechercher les facteurs de risque qui prédisposent à la cellulite (voir plus haut) et dont le traitement peut prévenir la récidive. Dans la majorité des cas, la culture du sang ou d'un prélèvement cutané ne révèle pas un agent pathogène. La thrombose veineuse profonde est le principal diagnostic différentiel.

Traitement

Le traitement est à base de phénoxyméthylpénicilline, de flucloxacilline ou d'érythromycine en cas d'allergie à la pénicilline ; pour les trois, la dose est de 500 mg quatre fois par jour. Si la maladie est étendue, le traitement sera administré par voie intraveineuse pendant 3 à 5 jours ; il sera suivi d'une cure orale durant au moins 2 semaines. Si la cellulite est récurrente, une faible dose prophylactique d'antibiotique (par exemple la phénoxyméthylpénicilline, 500 mg deux fois par jour) est prescrite pour éviter les lésions lymphatiques causées par chaque poussée.

Fasciite nécrosante

Cette infection profonde du tissu sous-cutané se complique d'une destruction fulminante et extensive des aponévroses et du tissu adipeux, mais elle peut d'abord épargner la peau. La mortalité est élevée. Un érythème expansif, un crépitement sous-jacent et une toxicité systémique, hors de proportion par rapport aux signes cutanés, font suite à une forte douleur à l'endroit de l'infection. Un type 1 est causé par un mélange de bactéries aérobies et anaérobies et est généralement observé après une opération abdominale ou chez les diabétiques. Le type 2, causé par des streptocoques du groupe A, survient chez des patients auparavant en bonne santé. Le traitement est un débridement chirurgical urgent et une antibiothérapie agressive à large spectre avec la benzylpénicilline et la clindamycine (+ métronidazole dans le type 1).

Gangrène gazeuse

Cette infection des tissus profonds par *Clostridium* spp., surtout *C. perfringens*, est une complication de plaie perforante. Les toxines produites par le germe causent une nécrose musculaire avec douleur et gonflement tissulaire, une production de gaz et un sepsis avec évolution rapide vers un choc. Le traitement est un débridement chirurgi-

cal urgent et des antibiotiques par voie intraveineuse. Les diverses espèces de *Clostridium* sont sensibles à une combinaison de benzylpénicilline et de clindamycine. Cependant, il peut être difficile de différencier la gangrène gazeuse d'une fasciite nécrosante, d'où le recours à des antibiotiques à large spectre (voir ci-dessus).

Infections fongiques

Dermatophytes est le nom commun aux trois types de champignons qui causent des infections de la couche externe de la peau, des cheveux et des ongles. Les principaux genres responsables sont *Trichophyton*, *Microsporum* et *Epidermophyton*. Tous sont transmis par contact direct entre humains ou avec des animaux infectés, ou par contact indirect avec des squames de peau ou de cheveux; les douches communes, les piscines et le partage de serviettes ou de vêtements de sport contribuent à la transmission. Les divers types d'infections à dermatophytes sont les suivants.

- Tinea corporis – la teigne du corps se présente habituellement comme des plaques asymétriques, légèrement prurigineuses, qui montrent une fausse apparence de guérison centrale; les bords, en extension continue, sont surélevés et squameux.
- Tinea faciei – la teigne du visage se développe souvent après l'utilisation de corticoïdes topiques. Elle tend à être plus érythémateuse et moins squameuse que les lésions du tronc.
- Tinea cruris – la teigne de l'aine forme des plaques rouges bien délimitées avec un bord en forme d'arc s'étendant sur la face interne de la cuisse.
- Tinea pedis – les lésions du pied d'athlète sont soit confinées aux espaces entre les orteils où la peau est blanche, macérée et fissurée, soit plus diffuses, causant un érythème squameux de la plante s'étendant sur les côtés du pied.
- Tinea manuum – la teigne des mains se manifeste par un érythème palmaire, squameux et diffus, la peau étant épaissie en certains endroits et exfoliée à d'autres.
- Tinea capitis – la teigne du cuir chevelu est plus fréquente chez les enfants. Les lésions vont d'une desquamation diffuse et modérée sans perte de cheveux à des plaques circulaires, squameuses, alopéciques et hérissées de cheveux cassés.
- Tinea unguium – la teigne des ongles (ou onychomycose à dermatophytes) provoque une décoloration asymétrique d'un ou de plusieurs ongles. L'aspect peut être blanchâtre ou jaune-noir avec épaississement de la lame unguéale et accumulation de matière blanche friable sous l'ongle.

Une réaction immunitaire à ces infections entraîne la formation de vésicules, de pustules et parfois d'un exsudat.

Le diagnostic repose sur la clinique et la microscopie du produit de grattage de la peau, des cheveux ou des ongles. Un milieu de culture pour champignons permet l'identification de l'espèce. Une teigne localisée est traitée par une crème antifongique (clotrimazole, miconazole, terbinafine ou amorolfine) appliquée trois fois par jour pendant 1 à 2 semaines. Lorsque l'infection est étendue, il faut recourir à un traitement antifongique oral pendant 1 à 2 mois : itraconazole, 100 mg par jour ou terbinafine, 250 mg par jour.

Candidose

Candida albicans est une levure qui fait partie parfois de la flore de l'organisme, en particulier dans le tractus gastro-intestinal. Il colonise la peau là où elle offre un environnement chaud et humide, comme dans l'aine, les espaces entre les orteils et autour des ongles. L'infection peut imiter la teigne, mais dans l'aine, de petites zones circulaires érythémateuses se forment en avant du bord de la lésion principale (lésions satellites). L'infection localisée est traitée par une crème antifongique. En cas d'infection unguéale, il faut prescrire un antifongique oral (itraconazole, 100 g par jour pendant 3 à 6 mois). *Candida* peut également infecter les muqueuses de la bouche et des voies génitales, en particulier chez les patients prenant des antibiotiques (en raison de la suppression de la flore bactérienne protectrice) ou chez les patients immunodéprimés, chez qui l'infection peut se généraliser et mettre la vie en danger.

Affections cutanées courantes

Acné vulgaire

Il s'agit d'une affection fréquente qui survient à l'adolescence, mais qui peut persister jusqu'au début, et même jusqu'au milieu, de la vie adulte.

Caractéristiques cliniques

Une production accrue de sébum par les glandes sébacées, le blocage des follicules pilosébacés, une prolifération excessive de l'épithélium folliculaire et une infection à *Propionibacterium acnes* contribuent à la production des signes cliniques : des comédons ouverts (points noirs) ou fermés (points blancs), des papules et pustules inflammatoires. Les autres manifestations peuvent être des cicatrices hypertrophiques ou chéloïdiennes et une hyperpigmentation, qui survient surtout chez les patients au teint plus foncé. L'acné a tendance à s'améliorer spontanément en quelques années.

Soins

Il faut traiter activement l'acné afin d'éviter les cicatrices, mais aussi son éventuel impact psychologique. Les objectifs du traitement sont de diminuer la production de sébum et la prolifération bactérienne, de normaliser la kératinisation du conduit et d'atténuer l'inflammation. On dispose de divers traitements, dont le choix dépend de la gravité de l'affection. Le lavage régulier avec des savons pour acné élimine l'excès de graisse et s'avère utile; les savons normaux peuvent être comédogènes. Le patient doit éviter de percer les papules ou pustules.

- *Traitement de première ligne.* Pour une affection bénigne, on utilise des agents topiques : des kératolytiques (peroxyde de benzoyle), des rétinoïdes topiques (trétinoïne ou isotrétinoïne) ou des agents de type rétinoïde (adapalène) et, contre l'acné inflammatoire, des antibiotiques (érythromycine, clindamycine).
- *Traitement de deuxième ligne.* Une faible dose d'antibiotique par voie orale, par exemple l'oxytétracycline, la minocycline, l'érythromycine ou la triméthoprime, peut souvent aider, mais la cure doit durer 3 à 4 mois. En l'absence de contre-indication à la contraception orale, un traitement hormonal avec l'acétate de cyprotérone 2 mg/éthinylestradiol 35 µg (co-cyprindol) est utile chez les femmes.
- *Traitement de troisième ligne.* Si les mesures recommandées ci-dessus échouent, un rétinoïde oral (isotrétinoïne ou acitrétine) est prescrit. On peut également y recourir en cas d'acné nodulokystique qui laisse des cicatrices ou si l'affection cause des perturbations psychologiques. Les rétinoïdes sont des analogues synthétiques de la vitamine A qui modifient la croissance et la différenciation cellulaire. Il sont efficaces, mais hautement tératogènes, et donc absolument contre-indiqués pendant la grossesse. Toutes les femmes en âge de procréer doivent passer un test de grossesse et recourir à la contraception avant le traitement, les tests de grossesse étant répétés mensuellement durant la cure de 4 mois. Plus de 90 % des patients répondent au traitement et 65 % obtiendront une « guérison » de longue durée.

Psoriasis

Le psoriasis est une prolifération cutanée excessive, chronique, commune et caractérisée par la présence de plaques squameuses rouges bien délimitées, en général dans le cuir chevelu et à la face d'extension des articulations comme les coudes et les genoux. L'incidence est la même dans les deux sexes; l'âge du début des symptômes comprend deux pics : 16 à 22 ans et 55 à 60 ans.

Étiologie

L'affection est polygénique (neuf locus de susceptibilité génétique ont été identifiés), mais dépend aussi de certains facteurs environnementaux (infection à streptocoques du groupe A, des médicaments comme le lithium, la lumière ultraviolette, une consommation élevée d'alcool et le stress). On pense que le psoriasis est dû à une réaction des lymphocytes T contre un ou des antigènes non identifiés. (On pensait que les lymphocytes Th1, qui sécrètent de l'interféron (IFN)- γ, étaient les principaux responsables. En fait, actuellement, les responsables seraient les Th17, appelés ainsi parce qu'ils produisent l'interleukine-17 (IL-17). Il a été constaté que les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF), utilisés aujourd'hui comme traitement efficace du psoriasis, inactivaient les Th17. Ceux-ci sont activés normalement par des cellules dendritiques stimulées par le TNF. Or, outre l'IL-17, les Th17 sécrètent l'IL-22, qui est la cytokine directement impliquée dans l'hyperprolifération des cellules épithéliales [NdT].)

Caractéristiques cliniques

- Le *psoriasis en plaques chronique* est la forme la plus commune. Les lésions squameuses et argentées sur un fond rose saumon sont délimitées nettement et se développent sur les surfaces d'extension des membres, en particulier les coudes et les genoux (fig. 18.2). Une atteinte du cuir chevelu est fréquente, surtout sur ses bords ou dans la région occipitale. De nouvelles plaques se produisent sur les sites de traumatisme cutané (« phénomène de Köbner »).
- Le *psoriasis inversé ou des plis* se caractérise par des plaques non squameuses, rouge vif, confinées dans les plis comme l'aine, le sillon fessier et sous les seins. L'éruption est parfois diagnostiquée à tort comme un intertrigo à *Candida*, mais ce dernier s'accompagne normalement de lésions satellites.
- Le *psoriasis en gouttes* survient plus fréquemment chez les enfants et les jeunes adultes. Une éruption de très petites plaques circulaires ou ovales survient soudainement sur le tronc environ 2 semaines après un mal de gorge d'origine streptococcique.
- Le *psoriasis érythrodermique* et *pustuleux* est la forme la plus grave ; il peut mettre la vie en danger. L'inflammation cutanée, étendue et intense, peut s'accompagner de symptômes généraux, malaise, fièvre et troubles circulatoires.

Caractéristiques associées

Les ongles sont atteints chez 50 % des sujets psoriasiques ; les lésions associent des dépressions cupuliformes dans la tablette unguéale, une onycholyse (séparation de l'ongle du lit vasculaire sous-jacent), une décoloration jaune-brun, une hyperkératose sous-unguéale et, rarement, une altération de la matrice unguéale et la perte de l'ongle. Une arthrite survient chez 20 % des patients (voir chap. 7).

Figure 18.2. Psoriasis des genoux.

Soins

Traitement topique

Pour une maladie bénigne, le réconfort et le traitement par un émollient peuvent suffire. Les émollients (par exemple crème aqueuse, pommade émulsifiante, paraffine blanche molle) hydratent la peau et peuvent avoir un effet antiprolifératif. Des traitements topiques plus spécifiques du psoriasis en plaques sur les surfaces d'extension du tronc et des membres comprennent des analogues de la vitamine D_3 (par exemple calcipotriol, calcitriol, tacalcitol) qui agissent sur la division et la différenciation cellulaires, le goudron de houille (il atténue la desquamation et l'inflammation), le tazarotène (un antagoniste de la vitamine A, c'est-à-dire un rétinoïde) et des corticoïdes en association avec d'autres traitements. Le dithranol topique (inhibe la synthèse de l'ADN) peut également être utile, mais il colore la peau et les vêtements et il peut s'avérer difficile à utiliser régulièrement à la maison. L'acide salicylique agit comme un kératolytique et est particulièrement utile pour le psoriasis du cuir chevelu.

Photothérapie

Les rayons ultraviolets (UVA) en conjonction avec un agent photosensibilisant, le psoralène oral ou topique (PUVA), est généralement très efficace en cas de psoriasis étendu. Des traitements répétés accélèrent le vieillissement cutané et augmentent le risque de cancer de la peau induit par les UV.

Thérapie systémique

La thérapie systémique est fondée sur des dérivés de l'acide rétinoïque pris par voie orale (acitrétine ou étrétinate), sur des immunosuppresseurs (méthotrexate, ciclosporine) ou sur des agents biologiques (antagonistes du TNF-α et éfalizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre une molécule d'adhérence, CD11a). Ces agents sont utilisés en cas de maladie résistante ou de psoriasis grave, érythrodermique ou pustuleux. Les dérivés de l'acide rétinoïque sont tératogènes et,

chez les femmes en âge de procréer, la possibilité d'une grossesse doit être exclue avant le traitement; une contraception efficace doit être appliquée pendant le traitement et durant les 3 ans qui suivent.

Urticaire/angio-œdème

Ce sont des processus inflammatoires, principalement du derme, dans lesquels la dégranulation des mastocytes est la voie commune finale. L'éruption urticarienne (ortiée) est rouge et enflée à cause de la vasodilatation et de la perméabilité vasculaire accrue. Le symptôme prédominant est la démangeaison. Des processus similaires interviennent dans l'angio-œdème, mais ils sont surtout hypodermiques; l'érythème qui accompagne le gonflement est moins accusé et ne suscite pas de démangeaison.

Étiologie

Une infection virale ou parasitaire, des réactions à des médicaments (AINS, pénicilline, inhibiteurs de l'ECA, opiacés), une allergie alimentaire (fraises, colorants alimentaires, fruits de mer) ou, rarement, le lupus érythémateux disséminé sont des causes possibles, mais dans la plupart des cas, la cause sous-jacente est inconnue. Des urticaires dites «physiques» peuvent être causées par le froid, une forte pression, un stress, la chaleur, la lumière du soleil ou l'eau. L'*angio-œdème héréditaire* est une rare affection autosomique dominante due à une mutation de l'inhibiteur de la C1 estérase, un composant du système du complément. Il se caractérise par des poussées récurrentes d'œdème sous-cutané ou sous-muqueux non prurigineux et sans signe du godet, impliquant généralement bras, jambes, mains, pieds, abdomen (nausées, vomissements, douleur) et parfois le larynx (difficulté respiratoire pouvant mettre la vie en danger).

Soins

Les facteurs déclenchants, notamment les opiacés et les salicylates, qui dégranulent les mastocytes, doivent être évités. Les poussées sont traitées par des antihistaminiques oraux non sédatifs, qui bloquent les récepteurs H_1, par exemple la cétirizine, 10 mg par jour. Si nécessaire, un antihistaminique sédatif, bloqueur des récepteurs H_2, et la dapsone sont ajoutés. En cas d'angio-œdème de la bouche ou de la gorge, on doit recourir à une injection intramusculaire d'adrénaline ou intraveineuse d'hydrocortisone. Dans les cas aigus d'angio-œdème héréditaire, on administre un concentré d'inhibiteur de la C1 estérase ou du plasma frais congelé. Le traitement d'entretien est à base d'un stéroïde anabolisant, le stanozolol ou le danazol, qui stimule la synthèse de l'inhibiteur de la C1 estérase.

Eczéma

L'eczéma (dermatite) est caractérisé par une inflammation superficielle de la peau avec des vésicules (quand il est aigu), de la rougeur, de l'œdème, des suintements, une desquamation et, en général, du prurit. Le type le plus commun est l'eczéma atopique.

Eczéma atopique

Étiologie

Il existe une prédisposition héréditaire nette. On pense que le défaut principal est une anomalie fonctionnelle de la barrière épithéliale; elle permet aux agents antigéniques et irritants de pénétrer et d'entrer en contact avec les cellules immunitaires. Chez les individus à peau blanche, des mutations avec perte de fonction d'une protéine de la barrière épidermique, la filaggrine, prédisposent à l'eczéma atopique. Une activation initiale sélective des lymphocytes T CD4 de type Th2 déclencherait le processus inflammatoire, des lymphocytes Th0 et Th1 prédominant au cours de la phase chronique. Les taux d'anticorps IgE sériques sont élevés, mais leur contribution à la pathogénie n'est pas claire. Des facteurs aggravants sont notamment les détergents puissants et certains produits chimiques, mais aussi divers allergènes alimentaires ou des poils de chat et de chien.

Caractéristiques cliniques

Les lésions typiques sont des plaques squameuses, érythémateuses et prurigineuses, en particulier dans les plis : en face des coudes et des chevilles, derrière les genoux et autour du cou (fig. 18.3). Le grattage peut produire des excoriations et les frottements répétés induisent des épaississements de la peau (lichénification) avec accentuation du relief cutané. La pigmentation peut s'accentuer ou

Figure 18.3. Eczéma atopique derrière les genoux.

s'atténuer et les surfaces d'extension sont souvent impliquées (aspect inversé). La peau fragilisée peut alors être infectée par *S. aureus*, ce qui produit des lésions croûteuses et suintantes semblables à celles de l'impétigo, ou par le virus herpès simplex, ce qui cause de multiples petites vésicules ou ulcérations (eczéma herpétiforme), qui peuvent parfois être fatales.

Soins

Tout irritant connu devrait être évité. L'application régulière d'émollients, comme une crème aqueuse ou une pommade émulsifiante, favorise l'hydratation cutanée. Les corticoïdes topiques sont les plus efficaces. Un corticoïde de faible puissance (par exemple 1 % d'hydrocortisone) convient pour le visage, alors qu'un plus puissant (par exemple bétaméthasone, fluocinolone) est utilisé pour le corps et la plante des pieds. Des immunomodulateurs topiques tels que le tacrolimus et le pimecrolimus sont particulièrement utiles pour le traitement de zones sensibles comme le visage et les paupières. Les antibiotiques sont indiqués en cas de surinfection bactérienne; la couverture par un bandage facilite l'absorption du médicament et protège contre le grattage.

Dans les cas graves et réfractaires, les traitements de deuxième ligne comprennent la prednisolone orale, l'azathioprine et la ciclosporine.

Eczéma exogène (dermatite de contact)

Dans cette affection, l'inflammation cutanée aiguë ou chronique, souvent délimitée nettement, est induite par des substances venant en contact avec la peau. Elle peut être causée par l'action directe d'une substance chimique irritante, ou peut être le résultat d'une réaction d'hypersensibilité de type IV. Des irritants chimiques courants sont des solvants industriels utilisés dans le lieu de travail, ou des solutions de nettoyage et de détergents servant à des tâches ménagères. En cas de dermatite allergique, des lymphocytes T, qui ont été sensibilisés au fil du temps, réagissent lors d'un nouveau contact avec l'antigène, ce qui entraîne des démangeaisons et la dermatite.

Caractéristiques cliniques

Des éruptions d'aspect inhabituel aux limites nettes ou des zones érythémateuses et squameuses de forme irrégulière devraient éveiller les soupçons; associées à une anamnèse soigneuse, elles devraient orienter vers la cause. Des tests épicutanés (*patch test*), où les allergènes suspectés sont mis en contact avec la peau, permettent souvent l'identification de la substance responsable.

Soins

Lorsque c'est possible, tout contact avec l'agent en cause devra évidemment être évité. Dans les cas graves, une crème contenant un corticoïde s'avère efficace, mais pour une courte période. Les démangeaisons peuvent être soulagées, de manière symptomatique, par des médicaments antiprurigineux.

Signes cutanés de maladie systémique

Érythème noueux

L'érythème noueux est une dermohypodermite aiguë, parfois récurrente, qui se manifeste par le développement de nodules douloureux de coloration rouge bleu foncé sur les jambes, surtout à hauteur des tibias, rarement sur les cuisses ou les bras. Le tableau 18.1 énumère les diverses causes.

Caractéristiques cliniques

Des nodules douloureux ou des plaques d'un diamètre pouvant atteindre 5 cm apparaissent en nombre durant 2 semaines, puis s'estompent lentement en laissant des taches cutanées ecchymotiques. Des symptômes généraux, malaise, fièvre et arthralgies, sont fréquents.

Tableau 18.1. Causes courantes d'érythème noueux

Infection streptococcique*
Médicaments (par exemple sulfamides, contraceptifs oraux)
Sarcoïdose*
Idiopathique*
Gastro-entérite bactérienne, par exemple *Salmonella, Shigella, Yersinia*
Infection fongique (histoplasmose, blastomycose)
Tuberculose
Lèpre
Maladie intestinale inflammatoire*
Infection à *Chlamydia*

* Indique les causes les plus fréquentes.

Soins

Les symptômes devraient être traités par un AINS, un bandage de compression légère et le repos au lit. La guérison peut prendre des semaines, et les rechutes sont possibles. Pour les cas résistants, on peut recourir à la dapsone, à la colchicine ou à la prednisolone orale.

Érythème polymorphe (EP)

L'EP est une affection aiguë spontanément résolutive affectant la peau et les muqueuses; elle est associée à une réaction lymphocytaire cytotoxique. Les enfants et les jeunes adultes sont plus souvent touchés. Dans 50 % des cas, la cause est inconnue, mais il faut envisager les étiologies suivantes :

- infections : le virus herpès simplex et les mycoplasmes sont les agents les plus souvent impliqués. D'autres sont l'EBV, l'orf et le VIH ;
- médicaments, par exemple les sulfamidés, les anticonvulsivants ;
- affections rhumatismales auto-immunes, par exemple le LED ;
- granulomatose de Wegener ;
- carcinome, lymphome.

Caractéristiques cliniques

Des papules érythémateuses sont réparties symétriquement le plus souvent sur le dos des mains, les paumes et les avant-bras. Il peut y avoir une lésion centrale entourée d'anneaux rouge pâle formant des « cocardes » ou des « cibles ». Des complications oculaires sont une conjonctivite, une ulcération de la cornée et une uvéite. Parfois, des muqueuses sont gravement atteintes avec formation d'ulcères nécrotiques dans la bouche ou les organes génitaux (EP majeur).

Soins

Le diagnostic est fondé sur l'apparence de la lésion cutanée et sur les antécédents de facteurs de risque ou d'une maladie associée. L'affection disparaît généralement en 2 à 4 semaines. Le traitement est symptomatique et consiste à traiter la cause sous-jacente. L'érythème polymorphe est rarement récurrent. Comme il est déclenché dans 80 % des cas par le virus herpès simplex, l'aciclovir par voie orale peut être utile. Dans les cas résistants, on recourt à l'azathioprine (1 à 2 mg/kg par jour).

Diagnostic différentiel

L'EP fait partie d'un ensemble de réactions cutanées à des médicaments, notamment la nécrolyse épidermique toxique, dans laquelle l'épiderme se détache du derme sur une surface étendue, et sa variante, le syndrome de Stevens-Johnson, dans lequel les lésions bulleuses sont limitées aux muqueuses et à moins de 10 % de la peau.

Pyoderma gangrenosum

Cette affection se manifeste par des nodules érythémateux ou des pustules qui fréquemment s'ulcèrent. Les ulcérations, souvent de grande taille, ont une surface purulente, bordée d'un bourrelet typique bleu foncé creusé de clapiers purulents. Les principales causes sont des maladies inflammatoires de l'intestin, la polyarthrite rhumatoïde, une hémopathie maligne (myélome, lymphome, leucémie) et la cirrhose biliaire primitive. Dans 20 % des cas, aucune cause n'est identifiée.

Soins

La maladie sous-jacente doit être traitée. De fortes doses d'un corticoïde topique et/ou oral sont utilisées

pour prévenir l'extension des ulcères. Des immunosuppresseurs, comme la ciclosporine, sont parfois nécessaires.

Acanthosis nigricans

La peau est épaissie, hyperpigmentée, surtout dans les plis, et peut paraître verruqueuse ou veloutée. Elle est associée à l'obésité, à un cancer sous-jacent (surtout gastro-intestinal) ou à l'hyperandrogénie chez les femmes.

Neurofibromatose

La neurofibromatose de type 1 (maladie de von Recklinghausen) est une maladie autosomique dominante causée par des mutations dans le gène *NF1* (codant une protéine, la neurofibromine) sur le chromosome 17. Les caractéristiques cliniques sont de multiples plaques cutanées charnues, des tumeurs plus profondes des tissus mous (neurofibromes), des taches « café au lait » (macules brun clair de taille variable), des taches de rousseur axillaires (lentigines), une scoliose, et une incidence accrue de diverses tumeurs neurales, par exemple méningiome, tumeur du 8e nerf crânien et gliomes. Le type 2 est causé par une mutation dans le gène codant la protéine merline ou schwannomine (chromosome 22) et se présente avec des neurinomes acoustiques bilatéraux, d'autres tumeurs nerveuses et des neurofibromes cutanés.

Sclérose tubéreuse de Bourneville

Dans la plupart des cas, cette affection autosomique dominante est due à une mutation dans le gène *TSC1*, qui code la protéine hamartine, ou dans le gène *TSC2*, qui code la tubérine. Elle est caractérisée par de l'épilepsie, un retard mental et des anomalies cutanées (epiloia, *epilepsy-low intelligence-adenoma sebaceum*). Les lésions cutanées sont des adénomes sébacés (papules rougeâtres autour du nez), des fibromes autour des ongles (nodules provenant du lit unguéal), des plaques galuchat (texture de peau d'orange) sur le tronc, des taches achromiques en forme de feuilles de frêne et des taches café au lait. L'émail dentaire peut être piqueté.

Autres maladies

Des maladies chroniques du rein, du foie et du système endocrinien peuvent se manifester entre autres par des manifestations cutanées, qui sont décrites dans les chapitres concernés.

Autres maladies affectant la peau

Syndrome de Marfan

Le syndrome de Marfan est une maladie autosomique dominante associée à des mutations du gène de la fibrilline 1 sur le chromosome 15. Des anomalies dans la synthèse du collagène fragilisent la peau et favorisent les ecchymoses. Les anomalies les plus évidentes sont squelettiques : haute stature, envergure des bras supérieure à la hauteur, arachnodactylie (doigts comme des pattes d'araignée), dépression sternale, articulations trop mobiles et palais ogival. Souvent, le cristallin est luxé vers le haut en raison de la faiblesse du ligament suspenseur. Les complications cardiovasculaires (anévrisme de l'aorte ascendante, dissection aortique et insuffisance de la valve aortique) sont responsables d'une réduction considérable de la durée de vie.

Syndrome d'Ehlers-Danlos

Cette déficience génétique touchant le collagène fragilise la peau, augmente son élasticité, favorise les ecchymoses, rend la cicatrisation anormale (cicatrice trop mince) et donne aux articulations une laxité excessive. Les parois de l'aorte et de l'intestin sont faibles et peuvent se rompre; ces ruptures sont rares, mais catastrophiques.

Maladie bulleuses

Les maladies bulleuses primitives de la peau sont rares. Le diagnostic requiert une biopsie cutanée pour la microscopie optique et électronique ainsi que pour l'immunofluorescence. Des causes beaucoup plus fréquentes de lésions cutanées vésiculeuses sont la varicelle, l'herpès, l'impétigo, la dyshidrose et des réactions aux morsures d'insectes.

Maladies auto-immunes bulleuses

Pemphigus vulgaire

Des autoanticorps contre la desmogléine 3, une protéine d'adhérence de la membrane des kératinocytes, dissocient les jonctions intraépithéliales, entraînant la formation de bulles cutanées et muqueuses (surtout buccales) qui évoluent vers des érosions. Les bulles peuvent être étendues par un frottement doux (signe de Nikolsky). Les bulles et les érosions altèrent les fonctions principales de la peau, et la maladie peut être fatale. Le traitement est à forte dose de prednisolone (60 à 100 mg par jour) par voie orale ou de méthylprednisolone sous forme intermittente. Dans les cures prolongées, des immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, ciclosporine) servent d'agents épargnant les corticoïdes. Des perfusions intraveineuses d'immunoglobulines et le rituximab ont également été utilisées.

Pemphigoïde bulleuse

Des autoanticorps contre les protéines des hémidesmosomes (BP 230 et BP 180) détachent l'épiderme du derme, formant ainsi de vastes bulles tendues souvent localisées dans les plis cutanés. L'atteinte muqueuse est rare. Le traitement est à base de fortes doses orales de prednisolone (30 à 60 mg par jour) et d'immunosuppresseurs (voir ci-dessus).

Maladie mécanobulleuse (épidermolyse bulleuse [EB])

Il s'agit d'un groupe de maladies héréditaires caractérisées par des bulles cutanées et muqueuses se formant après un traumatisme mineur. L'EB simple est due à des mutations des protéines du cytosquelette (kératine 5, kératine 14) dans la couche basale de l'épiderme ; la maladie est généralement bénigne. L'EB dystrophique est une maladie plus grave, due à une mutation dans le gène *COL-7A1* causant une perte du collagène V11 dans la membrane basale. Les manifestations sont des bulles qui laissent des cicatrices, des contractures articulaires ainsi que des lésions des ongles, des muqueuses et du larynx. Le carcinome spinocellulaire est une complication et entraîne la mort chez l'adulte jeune. La forme la plus grave, l'EB jonctionnelle, cause la mort dès l'enfance ou la petite enfance.

Tumeurs malignes de la peau

Toutes sont favorisées par l'exposition solaire.

Carcinomes basocellulaires (CBC, ulcus rodens)

Ce sont les tumeurs malignes de la peau les plus communes. Elles sont fréquentes chez les personnes âgées et se développent dans des sites exposés au soleil, rarement sur l'oreille. La plupart se présentent comme un nodule brillant nacré, qui peut s'ulcérer progressivement (fig. 18.4). Elles métastasent rarement, mais peuvent envahir les structures voisines. Le traitement consiste en l'exérèse chirurgicale. La radiothérapie, la thérapie photodynamique, la cryothérapie ou la crème d'imiquimod à 5 % sont utilisées pour les formes superficielles diffuses et plates.

Figure 18.4. Carcinome basocellulaire ulcératif.

Carcinome spinocellulaire (CSC)

C'est une tumeur plus agressive que le CBC et elle peut métastaser. Elle se développe comme un nodule plutôt mal défini qui s'ulcère et croît rapidement. Les kératoses solaires (papules érythémateuses avec des squames argentées et une base rouge) et la maladie de Bowen (plaques rouges squameuses isolées ressemblant à du psoriasis) sont précancéreuses. Des tumeurs multiples peuvent survenir chez les patients qui ont été soumis à de longues périodes d'immunosuppression. Le traitement du CSC est l'excision ou, parfois, la radiothérapie.

Mélanome malin

C'est la forme la plus grave de cancer cutané, car elle peut métastaser dès son début, et peut tuer des personnes jeunes. Les signes cliniques, énumérés dans le tableau 18.2, permettent de distinguer les grains de beauté de caractère bénin ou malin. Quatre types cliniques existent.

- *Mélanome lentigo* – sur une tache de lentigo malin, ou mélanose de Dubreuilh (tache pigmentée à croissance lente souvent sur le visage chez les personnes âgées), se développe un nodule, point de départ d'un cancer invasif.
- *Mélanome à expansion superficielle* – grande lésion plate, irrégulièrement pigmentée qui pousse latéralement avant d'envahir en profondeur (phase verticale).
- *Mélanome nodulaire* – nodule pigmenté croissant rapidement (rarement achromique) qui saigne ou s'ulcère.
- *Mélanome des extrémités (acral lentiginous)* – lésions pigmentées sur la paume des mains, la plante des pieds ou sous un ongle.

Traitement

Le traitement requiert une exérèse chirurgicale large : 1 cm de marge pour les mélanomes minces (< 1 mm) et 3 cm de marge pour les mélanomes épais (> 2 mm). La stadification, fondée sur l'épaisseur tumorale, les métastases et l'état des ganglions lymphatiques, permet de prédire le pronostic et la survie à 5 ans. La maladie métastatique répond mal au traitement quel qu'il soit.

Tableau 18.2. Critères cliniques pour le diagnostic de mélanome malin

Critères ABCDE (États-Unis)	
Asymétrie du grain de beauté Bords irréguliers Coloration variée Diamètre Élévation ou évolution progressive	
Liste en 7 points de Glasgow	
Critères principaux	Changement de taille Changement de forme Changement de couleur
Critères mineurs	Diamètre > 6 mm Inflammation Suintement ou saignement Démangeaison modérée ou sensibilité modifiée

Lymphome cutané à cellules T (mycosis fongoïde)

Ce type rare de tumeur cutanée a une évolution bénigne. Des plaques squameuses, ressemblant à de l'eczéma ou du psoriasis, souvent sur les fesses, vont et viennent ou persistent pendant de nombreuses années. Chez les hommes âgés, la maladie peut s'aggraver et s'accompagner d'adénopathies et d'une hémopathie (syndrome de Sézary). La maladie cutanée précoce peut être laissée sans traitement ou traitée par des corticoïdes topiques ou la puvathérapie (voir plus haut). Une forme plus avancée peut requérir une radiothérapie, une chimiothérapie, une immunothérapie ou une thérapie par faisceau d'électrons.

Sarcome de Kaposi

Cette tumeur vasculaire et de l'endothélium lymphatique se présente sous forme de nodules et de plaques violacées chez les hommes âgés (en particulier les Juifs d'Europe de l'Est) et, sous forme endémique, chez les hommes d'Afrique centrale, ainsi que chez les patients infectés par le VIH (voir chap. 2). L'infection par le virus herpès de type 8 a un rôle étiologique. Le traitement est la radiothérapie, l'immunothérapie ou la chimiothérapie.

This page intentionally left blank

Glossaire

Il existe d'excellents dictionnaires médicaux en ligne avec des définitions pour des milliers de termes médicaux et noms de maladies. Voici deux d'entre eux :

http://www.lexilogos.com/medical_dictionnaire.htm

http://www.vulgaris-medical.com/

Adénome : Tumeur épithéliale bénigne dans laquelle les cellules forment des structures glandulaires reconnaissables ou dans laquelle elles sont clairement dérivées de l'épithélium glandulaire.

Adjuvant : Désigne la chimiothérapie ou l'hormonothérapie administrée après un traitement local, en cas de tumeur dont la diffusion est indétectable, mais qui est suspectée. S'il est efficace, un tel traitement devrait aboutir à une augmentation du taux de guérison ou à une survie exempte de toute récidive.

Aérobie : En microbiologie, ce terme se réfère à la croissance, à la vie ou à une infection se produisant en présence d'oxygène moléculaire. Il désigne également les bactéries qui ont besoin d'oxygène pour survivre (bactéries aérobies).

Agoniste : Un médicament qui a de l'affinité pour un récepteur et qui contribue à son activation quand il s'y attache.

Alcaptonurie : Erreur innée du métabolisme des acides aminés provoquée par un défaut de l'enzyme oxydase de l'acide homogentisique. Les manifestations sont l'ochronose (une accumulation d'un pigment bleu foncé dans les tissus conjonctifs) et une arthrite. La pigmentation bleu ardoise est plus apparente dans la sclérotique, l'oreille externe et les membranes tympaniques.

Allogreffe : Greffe de tissu ou d'organe d'un donneur à un receveur au sein d'une même espèce.

Alopécie : Perte de cheveux ou de poils dans des zones où ils sont normalement présents.

Alport (syndrome d') : Maladie héréditaire caractérisée par une perte neurosensorielle progressive de l'audition, une néphrite et une insuffisance rénale, et parfois des défauts oculaires ; transmise selon un mode autosomique dominant ou lié à l'X.

Ambulant (ambulatoire) : Capable de marcher ; peut être utilisé pour décrire les patients qui ne nécessitent pas un fauteuil roulant ou ne sont pas confinés au lit.

Anaérobie : Vie en l'absence d'oxygène moléculaire. Qualifie un organisme qui ne consomme pas d'oxygène moléculaire.

Angiographie : Technique radiographique où un produit de contraste opaque aux rayons X est injecté dans un vaisseau sanguin afin de visualiser sa structure.

Anisocytose : Variation accrue de la taille des globules rouges.

Annulaires (lésions) : Lésions ayant la forme d'anneaux.

Antagoniste : Médicament qui se lie à un récepteur cellulaire, mais ne l'active pas.

Anticorps : Molécule d'immunoglobuline qui contient une séquence spécifique d'acides aminés ; celle-ci lui permet d'interagir uniquement avec l'antigène qui a induit sa synthèse par des cellules de la lignée lymphoïde (surtout des plasmocytes), ou avec un antigène étroitement apparenté.

Antigène : Toute molécule qui peut se lier spécifiquement à un anticorps ou générer des fragments peptidiques qui sont reconnus par un récepteur des lymphocytes T.

Antigènes CD (*cluster differenciation*) : Molécules de la surface cellulaire qui peuvent être détectées par des réactifs immunitaires et qui sont associées à la différenciation d'un ou de plusieurs types cellulaires particuliers. De nombreuses cellules peuvent être identifiées par la présence à leur surface d'un assortiment unique d'antigènes de différenciation, par exemple CD4, CD8.

Antigènes d'histocompatibilité : Isoantigènes déterminés génétiquement et présents sur la membrane des cellules nucléées. Ils suscitent une réaction immunitaire lors de greffe entre individus génétiquement différents, et déterminent ainsi la compatibilité cellulaire en cas de transplantation.

Antioxydant : Une enzyme ou une autre substance organique capable de contrer les effets néfastes de l'oxygène dans les tissus. Il a été suggéré que les vitamines antioxydantes, comme la vitamine E, peuvent protéger contre certaines maladies, dont l'athérosclérose.

Aphasie (dysphasie) : Incapacité de compréhension et de communication par la parole ou l'écriture. Elle est causée par des lésions frontopariétales gauches, souvent un AVC.

- L'aphasie de Broca (aphasie expressive) est due à une lésion du lobe frontal gauche. La parole est moins fluide, mais la compréhension est relativement préservée. Le patient sait ce qu'il veut dire, mais ne peut pas prononcer les mots.
- L'aphasie de Wernicke (aphasie réceptive) est due à une lésion temporopariétale gauche. Le patient parle avec facilité, mais les mots sont réunis de manière incorrecte et, dans les formes les plus graves, l'expression devient tout à fait incohérente, notamment par l'insertion de mots inexistants. La compréhension est fortement altérée.
- L'aphasie globale est due à des dommages étendus dans les zones dont l'élocution dépend. La dysphasie est à la fois expressive et réceptive.

Apoptose : Mort programmée de cellules normales en fonction de leur âge ou de facteurs de l'environnement et dont la première manifestation est la condensation de la chromatine nucléaire.

Apraxie : Perte de la capacité d'effectuer des mouvements volontaires familiers délibérés en l'absence de paralysie ou d'autres déficiences motrices ou sensorielles.

Apraxie de construction : Incapacité de copier des dessins simples ; observée souvent dans l'encéphalopathie hépatique lorsque le patient est incapable de copier une étoile à cinq branches.

Ataxie : Trouble de la coordination des mouvements musculaires complexes, qui n'est pas dû à un déficit musculaire, à une lésion des voies motrices principales ou à une perte de sensation.

Atrophie : Amincissement (par exemple de la peau).

Autoanticorps : Anticorps produit par un individu contre un des composants normaux de son organisme.

Autocrine : Mode de signalisation dans lequel une cellule sécrète un messager chimique qui se lie aux récepteurs de cette même cellule, ce qui modifie son fonctionnement. Voir signalisation paracrine ou endocrine.

Autologue : Qualifie les tissus ou cellules provenant de l'individu lui-même.

Autosomique dominant : Qualifie un caractère dont l'hérédité n'est pas liée au sexe et qui ne requiert qu'un seul parent affecté pour que le trait soit transmis à la descendance.

Autosomique récessif : Qualifie un caractère dont l'hérédité n'est pas liée au sexe et qui requiert que les deux parents soient porteurs du trait.

Bourse séreuse : Poche fermée remplie de liquide et bordée d'une synoviale ; elle sert à faciliter le mouvement et à réduire la friction entre les tissus de l'organisme. Son inflammation est appelée bursite.

Bulle : Grande vésicule.

Carcinome : Tumeur maligne d'origine épithéliale.

Caséeux : Qualifie un tissu nécrotique formant une masse ressemblant à du fromage.

Chagas (maladie de) : Est causée par le parasite *Trypanosoma cruzi*, qui est transmis aux animaux et aux personnes par des punaises suceuses de sang du genre *Triatoma* présentes uniquement dans les Amériques. Après une phase aiguë initiale généralement bénigne et sans particularité, elle se transforme, si elle n'est pas traitée, en maladie chronique (cardiopathie, méga-œsophage, mégacôlon). Le traitement consiste en benznidazole et nifurtimox.

Cheyne-Stokes (respiration de) : Un type de respiration anormale dans lequel alternent des phases de respiration rapide et de ralentissement et même d'apnée.

Chronotrope : Qui influence le rythme d'un phénomène périodique, par exemple la contraction cardiaque. Qualifié de positif ou de négatif selon qu'il en augmente ou diminue la fréquence.

Clone : Une population de cellules ou d'organismes identiques qui sont dérivés d'une seule cellule ou d'un ancêtre unique et qui contiennent des molécules d'ADN identiques.

Codocytes, cellules en forme de cibles ou de « chapeau mexicain » : Globules rouges avec une coloration centrale entourée par un anneau pâle, puis un second anneau extérieur coloré. On les observe en cas de thalassémie, de drépanocytose et de maladie hépatique.

Congénital : Qualifie ce qui est présent à la naissance et qui peut, ou pas, être génétique (héréditaire).

Contre-indication : Toute situation, en particulier une maladie ou un traitement en cours, qui rend un certain type de traitement indésirable.

Croûte : Exsudat séché sur la peau.

Cryoglobulines : Immunoglobulines qui précipitent à froid ou durant l'exercice. Elles peuvent être monoclonales ou polyclonales, par exemple cryoglobulinémie mixte essentielle ; elle aboutit à une vasculite cutanée ou parfois un trouble multisystémique.

Cryptogénique : Qualifie une maladie d'origine obscure ou inconnue.

Cytokines : Molécules solubles qui permettent au système immunitaire de communiquer d'un compartiment à l'autre. Les cytokines sont produites par de nombreuses cellules, telles que les lymphocytes (lymphokines) et d'autres globules blancs (interleukines). Des exemples de cytokines, autres que les interleukines, sont notamment le facteur de nécrose tumorale (*tumour necrosis factor* [TNF]), les interférons et le G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*).

Dextrocardie : Le cœur est localisé dans l'hémithorax droit, avec la pointe dirigée vers la droite.

Distal : Terme de comparaison qui signifie plus distant par rapport à un point de référence ; c'est le contraire de proximal.

Down (syndrome de) : Voir Trisomie 21.

Dupuytren (maladie de) : Des cordons de collagène se forment dans la paume des mains ; ils s'épaississent progressivement et raccourcissent, ce qui cause une contracture en flexion de la main. L'annulaire et l'auriculaire sont le plus fréquemment touchés. L'affection est associée à l'âge, à l'alcoolisme, au diabète et à l'épilepsie. Le traitement en cas d'altération grave de la fonction de la main est une fasciotomie.

Dysarthrie : Trouble de l'expression du langage oral. Toute lésion qui paralyse, ralentit ou cause une incoordination des muscles nécessaires à l'élocution, ainsi qu'un inconfort local, provoquera une dysarthrie. Les exemples sont des lésions des motoneurones supérieurs ou inférieurs des nerfs crâniens inférieurs, des lésions cérébelleuses, la maladie de Parkinson et des lésions locales dans la bouche, le larynx, le pharynx ou la langue.

Dysplasie : Croissance ou maturation cellulaire anormale.

Ecchymoses : Présence de sang extravasé et coagulé dans les tissus formant une tache > 3 mm de diamètre.

Échographie-Doppler : Type d'échographie qui peut détecter et mesurer le débit sanguin. Son principe est fondé sur l'effet Doppler, un changement dans la fréquence d'une onde résultant du mouvement de l'objet servant de réflecteur ; dans le cas de l'échographie Doppler, ce sont les globules rouges qui jouent ce rôle.

Ectopique : Se dit d'une localisation à distance de la position normale, par exemple une grossesse ectopique.

Empirique : Qualifie ce qui relève de l'expérience. Un traitement est dit empirique lorsqu'il est fondé sur l'expérience du médecin dans le traitement de patients ayant eu des manifestations cliniques similaires. Il n'est pas considéré comme vraiment « scientifique ».

Endémique : Ce qui est présent dans une communauté à tout moment.

Endocrine : La signalisation endocrine définit l'activité de cellules sécrétrices d'hormones dans le courant sanguin ; celles-ci exercent leur action sur des cellules distantes de la cellule d'origine ; voir également signalisation autocrine et paracrine.

Endogène : Qualifie ce qui est apparenté ou produit par le corps.

ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) : Test sérologique utilisé pour la détection d'anticorps ou d'antigènes particuliers. Dans la technologie ELISA, une enzyme détectable est liée à un antigène ou à des anticorps. Cela rend possible le dosage d'un anticorps ou d'un antigène dans le sang ou d'autres liquides biologiques.

Épidémie : Maladie dont la prévalence augmente temporairement et qui touche en même temps un grand nombre d'individus dans une communauté. Le nombre de personnes concernées dépasse ce qui pouvait être normalement attendu.

Épidémiologie : Etude à l'échelle de populations de la distribution et des déterminants d'un état ou d'un événement se rapportant à la santé.

Épitope : Partie d'une molécule antigénique à laquelle un anticorps ou un récepteur de lymphocytes T se lie.

Equipe multidisciplinaire (EMD) : Groupe de professionnels de santé travaillant en équipe avec des protocoles clairs et des modalités de prise en charge conduisant à des soins mieux adaptés au patient et plus efficaces. Par exemple, pour traiter un cancer du poumon, l'EMD devrait comprendre un pneumologue, un chirurgien thoracique, une infirmière spécialisée, un radiologue, un oncologue et le médecin des soins palliatifs. L'infirmière spécialisée agit habituellement comme intermédiaire entre l'équipe clinique et le patient, auquel elle fournit informations et soutien.

Erythème : Rougeur.

Erythrodermie : Rougeur cutanée diffuse avec desquamation.

État végétatif persistant : Un état de vie sans conscience ou volonté à la suite de lésions cérébrales.

Euthanasie : Acte illégal de tuer quelqu'un sans douleur, en particulier pour soulager la souffrance liée à une maladie incurable.

Examen clinique objectif structuré (ECOS) : Examen fondé sur des rencontres cliniques planifiées dans lesquelles un candidat (étudiant, médecin ou infirmière) interviewe, examine, informe, ou interagit de quelque autre manière avec un patient dit « standardisé » (PS). Celui-ci peut être un individu qui a été formé à imiter un patient réel avec un ensemble particulier de symptômes ou de signes cliniques. Le PS peut être une personne en bonne santé ou un vrai patient ayant des symptômes ou des signes cliniques stables.

Excoriations : Marques linéaires provoquées par le grattage.

Exogène : Qualifie ce qui s'est développé, ou qui prend origine, hors du corps.

Exsudat : Liquide riche en protéines et cellules suintant à partir de vaisseaux sanguins au niveau d'une surface enflammée.

Factice : Artificiel, auto-induit.

Fibrose systémique néphrogénique (voir IRM) : Formation du tissu conjonctif dans la peau, qui devient épaisse, granuleuse et dure, ce qui peut aboutir à des contractures ainsi qu'à un blocage articulaire. Une extension systémique, par exemple dans les poumons, le foie, les muscles et le cœur, est possible.

Fièvre méditerranéenne familiale : Trouble héréditaire, plus fréquent chez les personnes d'origine méditerranéenne, et caractérisé par des épisodes récurrents de douleurs abdominales (dues à une inflammation du péritoine), de fièvre et d'arthrite.

Fissure : Fente, rainure ou sillon ; par exemple une fissure anale est un ulcère dans le canal anal.

Fistule : Un tunnel ou passage anormal reliant deux surfaces épithéliales, souvent désigné selon les organes ou parties avec lesquelles il communique ; par exemple une fistule vésicocolique relie la vessie au côlon.

Fitz-Hugh-Curtis (syndrome de) : Inflammation de la capsule du foie associée à une infection des voies génitales – survient chez environ 25 % des patients atteints de maladie inflammatoire pelvienne. *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis* sont les principales causes. Les femmes se présentent avec de fortes douleurs dans le quadrant supérieur droit, avec ou sans signes de salpingite. Le diagnostic est souvent clinique et le traitement est à base d'antibiotiques appropriés.

Gaucher (maladie de) : Trouble héréditaire (autosomique récessif) du métabolisme des lipides causé par une déficience de l'enzyme β-glucocérébrosidase. Les caractéristiques cliniques sont notamment une hépatosplénomégalie et parfois des troubles neurologiques.

Génériques : Médicaments auxquels ne s'attache aucun droit de propriété. Ils devraient normalement être préférés lors de la prescription à ceux protégés par des titres de propriété.

Gènes suppresseurs de tumeur : Gènes dont les produits protéiques induisent la réparation ou l'autodestruction (apoptose) des cellules contenant de l'ADN endommagé. Contrairement aux oncogènes, ils limitent la prolifération cellulaire excessive.

Granulomatose chronique : Déficit récessif, lié au chromosome X, de la fonction leucocytaire dans lequel les cellules phagocytaires ingèrent mais ne parviennent pas à digérer les bactéries, ce qui entraîne des infections bactériennes récurrentes avec formation de granulomes.

Hallucinations : Perceptions qui surviennent en l'absence de stimuli externes chez un individu éveillé. Elles peuvent concerner tous les sens : l'audition (hallucinations auditives), la vision (hallucinations visuelles), l'odorat (hallucinations olfactives), le goût (hallucinations gustatives) et le toucher (hallucinations tactiles). Les hallucinations peuvent être d'origine médicamenteuse ou causées par l'excès chronique d'alcool, l'épilepsie du lobe temporal, des maladies psychotiques ou certains troubles organiques, comme la maladie de Huntington.

HLA (*human leucocyte antigens*) Antigènes humains d'histocompatibilité déterminés génétiquement par une région du chromosome 6. Il existe plusieurs locus génétiques, chacun ayant de nombreux allèles, appelés HLA-A, HLA-B, HLA-C et HLA-DP, -DQ et -DR. La susceptibilité à certaines maladies est associée à certains allèles HLA (par exemple HLA-B27 chez 95 % des patients atteints de spondylarthrite ankylosante), mais leur rôle exact dans l'étiologie n'est pas clair.

Howell-Jolly (corps de) : Débris nucléaires résiduels dans les globules rouges périphériques après splénectomie, en cas de leucémie ou d'anémie mégaloblastique.

Hyperplasie : Multiplication ou augmentation anormale du nombre de cellules normales dans une disposition tissulaire normale.

Hypertrophie : Augmentation de volume d'un organe, ou d'une partie de celui-ci, due à une augmentation de la taille de ses cellules constitutives.

Hippocratisme digital : Élargissement ou épaississement de l'extrémité des doigts et des orteils avec une augmentation de la courbure de l'ongle dans la longueur et une diminution de l'angle normal entre la cuticule et l'ongle. Les causes sont congénitales, respiratoires (cancer du poumon, tuberculose, bronchectasie, abcès ou empyème pulmonaire, fibrose pulmonaire), cardiaques (endocardite bactérienne, cardiopathie congénitale cyanogène), rarement, gastro-intestinales (maladie de Crohn, cirrhose).

Iatrogène : Ce qui est induit par inadvertance par un traitement et des interventions médicales ou l'activité du médecin traitant.

Idiopathique : De cause inconnue.

Idiosyncrasie : Susceptibilité anormale d'un individu particulier à un médicament ou un autre agent extérieur.

Imagerie par résonance magnétique (IRM) : Utilise les propriétés magnétiques naturelles du corps pour produire des images détaillées de n'importe quelle partie de l'organisme. Elle n'implique pas de rayonnement. Le gadolinium est utilisé comme produit de contraste intraveineux – il peut provoquer, mais rarement, une fibrose systémique néphrogénique (voir la définition de cette maladie) chez des patients atteint d'insuffisance rénale. L'IRM peut être mortelle chez les patients qui sont porteurs d'un implant métallique, médical, chirurgical ou accidentel, par exemple un stimulateur cardiaque, des agrafes, valves ou prothèses articulaires métalliques ; ces objets peuvent se déplacer sous l'effet du champ magnétique. Une recherche de tout objet métallique (y compris un corps étranger dans l'œil) doit être menée avant de demander une IRM. Certains implants sont insensibles au champ magnétique, mais d'autres ne le sont pas. La plupart des services d'IRM disposent d'une liste complète des dispositifs et implants qui contre-indiquent cet examen.

Incidence : Une expression de la fréquence à laquelle un certain événement se produit, comme le nombre de nouveaux cas d'une maladie particulière survenant pendant une certaine période.

Incubation (période d') : Délai entre la contamination par l'organisme infectant et le début des symptômes.

Inotrope : Positivement inotrope qualifie ce qui augmente la force de contraction du muscle cardiaque.

Insidieux : Qualifie un développement subtil, progressif ou imperceptible. Peut être utilisé pour faire référence à l'apparition de symptômes ou de signes avant que le diagnostic d'une maladie ne soit posé.

In vitro : Ce qui est à l'extérieur du corps dans un environnement artificiel, comme un tube à essai.

In vivo : Au sein de l'organisme.

Kawasaki (maladie de) : Maladie fébrile aiguë (durant plus de 5 jours) d'étiologie inconnue qui survient principalement chez les enfants. Elle endommage entre autres les artères coronaires. Les symptômes sont atténués par l'aspirine et des γ-globulines intraveineuses.

Kyste du cholédoque : Malformation anatomique congénitale d'un conduit biliaire, notamment la

dilatation kystique de la voie biliaire extrahépatique ou d'un grand conduit biliaire intrahépatique. La classification est fondée sur le site et le type de dilatation. Le type I est le plus commun.

Macule : Une zone plane et circonscrite de décoloration.

Maculopapule : Une lésion circonscrite, surélevée et décolorée.

Marfan (syndrome de) : Affection autosomique dominante du tissu conjonctif due à des mutations du gène de la fibrilline 1 sur le chromosome 15. Jusqu'à un tiers sont de nouvelles mutations. Les caractéristiques cliniques sont notamment : grande taille, doigts longs et minces (arachnodactylie), palais ogival, hyperlaxité des ligaments articulaires, subluxation du cristallin, insuffisance des valves aortique et mitrale, dissection aortique et pneumothorax spontané.

MDO : Maladies à déclaration obligatoire.

Ménétrier (maladie de) (gastropathie hypertrophique géante) : Hypertrophie de la muqueuse gastrique. Les caractéristiques sont des plis gastriques géants, une diminution de la sécrétion d'acide, une sécrétion excessive de mucus et une hypoprotéinémie. Les symptômes sont notamment des vomissements, de la diarrhée et une perte de poids.

Métaplasie : Transformation anormale d'un type cellulaire différencié en un autre.

Méthémoglobinémie : Affection dans laquelle le fer dans l'hémoglobine est oxydé, passant de l'état ferreux (Fe^{2+}) à l'état ferrique (Fe^{3+}), ce qui rend le transport d'oxygène et de dioxyde de carbone impossible. Cette maladie, qui se manifeste par de la cyanose, peut être congénitale ou secondaire à certains médicaments ou toxines.

Mirizzi (syndrome de) : Ictère obstructif causé par la compression du canal hépatique commun par un calcul dans le canal cystique ou le col de la vésicule biliaire.

Moelle osseuse : Tissu dans lequel se développent les cellules hématopoïétiques. Pour son examen, il est aspiré de la crête iliaque antérieure ou du sternum. Dans de nombreux cas, une biopsie au trépan (carottage de moelle osseuse) est également nécessaire.

Mutation : Changement dans un gène, comme une perte, un gain ou une substitution de matériel génétique, qui altère sa fonction ou son expression. Ce changement est transmis lors des divisions suivantes de la cellule touchée. Les mutations génétiques peuvent survenir de façon aléatoire pour des raisons inconnues ou peuvent être héritées.

Nécrose : Changements morphologiques qui sont les signes de la mort cellulaire et qui sont causés par une dégradation enzymatique progressive ; la nécrose peut affecter des groupes de cellules ou une partie de structure ou d'organe.

Nodule : Masse palpable circonscrite d'un diamètre > 1 cm.

Oligoarticulaire : Affectant un nombre limité d'articulations.

Oncogène : Gène codant une protéine qui est un facteur de croissance, un récepteur de facteur de croissance, un messager secondaire ou qui interagit avec l'ADN. La mutation du gène favorise une croissance cellulaire anormale.

Osmolalité : Concentration de particules osmotiquement actives en solution exprimée en termes d'osmoles de soluté par kilogramme de solvant.

Osmolarité : Concentration des particules osmotiquement actives en solution exprimée en termes d'osmoles de soluté par litre de solution.

Papule : Zone palpable, surélevée et circonscrite.

Papule urticarienne ou ortiée : Zone cutanée rougie et surélevée de manière transitoire et associée à des démangeaisons.

Paracrine : Signalisation par un messager chimique qui, sécrété par une cellule, se lie à ses récepteurs sur des cellules voisines ; voir également les signalisations autocrine et endocrine.

Pathognomonique : Un symptôme ou un signe qui, lorsqu'il est présent, conduit indéniablement à un diagnostic précis.

Pétéchies : Ecchymoses de diamètre < 3 mm.

Phénotype : Apparence et fonction d'un organisme dépendant de son génotype et de son environnement.

Pied bot (varus équin) : Pied déformé dans lequel le pied est en flexion plantaire, est inversé et en adduction.

Plaque : Lésion en forme de disque ; peut résulter de la coalescence de papules.

Poïkilocytose : Variation accrue de la forme des globules rouges.

Polychromasie : Teinte bleue des globules rouges dans un frottis sanguin causée par la présence de jeunes hématies.

Polymerase chain reaction **(PCR; réaction en chaîne par polymérase)** Technique pour la détection rapide et l'analyse de l'ADN et, par une adaptation de la méthode, de l'ARN. Partant d'amorces oligonucléotidiques, l'ADN polymérase peut amplifier des quantités infimes d'ADN génomique plus d'un million de fois et le rend ainsi détectable et mesurable.

Postcharge : La charge contre laquelle le muscle cardiaque exerce sa force contractile, c'est-à-dire l'arbre vasculaire périphérique.

Prévalence : Nombre total de cas d'une maladie en cours à un moment donné et dans une région choisie.

Promyélocytes, myélocytes et métamyélocytes : Globules blancs immatures dans le sang périphérique en cas d'anémie leucoérythroblastique.

Pronostic : Prévision de l'issue probable d'une attaque ou d'une maladie.

Prophylaxie : Prévention d'une maladie.

Protéine C réactive (CRP) : Elle est synthétisée dans le foie et produite durant une réaction de phase aiguë. Son dosage est rapide et facile; il remplace la mesure de la VS dans certains centres.

Proximal : Terme de comparaison qui signifie plus proche par rapport à un point de référence; par exemple une myopathie proximale est une faiblesse des muscles les plus proches du tronc, par exemple le quadriceps.

Purpura : Extravasation de sang dans la peau; ne blanchit pas à la pression.

Pustule : Phlyctène remplie de pus.

Radio-immunologique (RIA) : Tout système de mesure d'une réaction entre un antigène et un anticorps, dans lequel l'un des deux réactifs est marqué par un isotope radioactif, ce qui permet de quantifier l'ampleur de la réaction.

Réfractaire : Résiste ou ne répond pas facilement à un traitement.

Rhabdomyolyse : Destruction des cellules musculaires squelettiques. Elle peut être causée par une électrocution, l'alcoolisme, une blessure, des médicaments ou des toxines.

Sérum : Fraction acellulaire du sang, le fibrinogène ayant été écarté par le processus de coagulation. Le sérum est le surnageant obtenu par centrifugation à grande vitesse du sang total prélevé dans un tube simple (sans anticoagulant).

Sinus : Cavité s'ouvrant à la peau ou à une muqueuse.

Squames : Lamelles sèches de peau morte.

Stomatocyte : Un globule rouge dont la zone centrale apparaît allongée au lieu d'être circulaire (stomie).

Syndrome : Un ensemble de signes ou une série d'événements survenant ensemble qui orientent vers une seule affection sous-jacente.

Télangiectasie : Vaisseau sanguin dilaté visible, formant de petites lésions focales de couleur rouge dans la peau, les muqueuses ou l'intestin.

Tératogène : Ce qui est capable de perturber le développement normal du fœtus et de provoquer chez lui des anomalies.

TNM (classification) (tumeur, ganglions, métastases) : Système de stadification pour de nombreux cancers. T est l'étendue de la tumeur primitive, N (pour *node*) est l'implication des ganglions lymphatiques, et M indique la présence ou l'absence de métastases. Par exemple T0–T4 indique une augmentation de la propagation locale de la tumeur.

Tomodensitométrie (TDM) ou tomographie axiale numérisée : Technique d'imagerie qui permet l'examen du corps, plan par plan, le tube à rayons X tournant autour du patient; des capteurs numériques mesurent les différences de densité d'absorption des rayons X par les tissus et les communiquent à un ordinateur, qui reconstruit l'image en deux dimensions. Avec la TDM spiralée, l'ordinateur amplifie les contrastes, ce qui permet la reconstruction de coupes transversales standard en trois dimensions. Souvent, un produit de contraste est administré par voie orale ou intraveineuse afin de mettre en évidence des sites spécifiques. Les risques de la TDM sont l'exposition aux rayonnements, et les allergies ou l'insuffisance rénale après administration intraveineuse de l'agent de contraste.

Tomographie par émission de positons (TEP) : Technique qui permet l'imagerie de structures en fonction de leur capacité de concentrer des

molécules spécifiques qui ont été marquées par un isotope émetteur de positons, par exemple un analogue du glucose (qui n'est pas métabolisé par les cellules) marqué avec du fluor (fluorodésoxyglucose [FDG]). Les cellules métaboliquement actives, notamment les cellules malignes, utilisent et importent plus de glucose que les autres tissus et donc captent plus avidement le FDG. Les résultats peuvent être faussement positifs en cas d'hyperactivité cellulaire due à une infection ou une inflammation.

Transsudat : Un liquide dérivé du plasma qui s'accumule dans des tissus ou cavités en raison d'une pression veineuse et capillaire.

Trisomie 21 : Anomalie chromosomique consistant en une triplication ou translocation du chromosome 21. Les manifestations cliniques sont : un retard mental, une petite taille, un visage hypoplasique et plat avec un nez court, un épicanthus proéminent (pli cutané à l'angle interne des paupières), de petites oreilles avec implantation basse et anthélix proéminent, une langue épaisse et fissurée, un hyperlaxisme des ligaments articulaires, une dysplasie du bassin, des mains et pieds larges, des doigts boudinés, un pli palmaire transversal, des opacités du cristallin et une maladie cardiaque. Les patients atteints de trisomie 21 ont un risque accru de leucémie, de troubles de la thyroïde, de maladie cœliaque et de début précoce de la maladie d'Alzheimer.

Turner (syndrome de) : Femmes avec un caryotype 45X au lieu du caryotype féminin normal, 46XX. Les caractéristiques sont les suivantes : retard de croissance, dysgénésie gonadique, mamelons très espacés, cou palmé, anomalies cardiaques, intelligence habituellement normale.

Vésicule : Petite lésion cutanée visible et remplie de liquide.

Vitesse de sédimentation (VS) : Vitesse avec laquelle les globules rouges se déposent dans une colonne de sang ; c'est une mesure indirecte de la réaction de phase aiguë. La vitesse dépend principalement de la concentration des protéines de grande taille, par exemple le fibrinogène. La VS est plus élevée chez les femmes et augmente avec l'âge. Elle est accélérée dans une grande variété de maladies inflammatoires systémiques et néoplasiques. Les valeurs les plus élevées (> 100 mm/h) s'observent dans les infections chroniques (par exemple la tuberculose), le myélome, les maladies du tissu conjonctif et le cancer.

Volume télédiastolique : Volume de sang restant dans le ventricule à la fin de la diastole.

Von Hippel-Lindau (syndrome de) : Affection autosomique dominante caractérisée par des tumeurs dans différents tissus et organes : cervelet, rétine, reins (carcinome à cellules claires), médullosurrénale (phéochromocytome), pancréas et oreille interne. Associée à des mutations germinales du gène suppresseur de tumeur *VHL*.

Xénotransplantation : Transplantation d'organes ou de tissus entre différentes espèces.

Zoonose : Transmission d'une maladie d'un animal à des êtres humains. Le réservoir de la maladie n'est pas humain.

Index

A
Abcès
– cérébral, 544
– épidural spinal, 544
– hépatique
–– amibien, 26, 127
–– pyogène, 127
– pulmonaire, 380
Abdomen, 48, 49, 84, 85
– aigu, 84
– douleurs, 48, 85
–– causes et localisations, 49
ABO, système
– antigènes et anticorps, 160
Acanthosis nigricans, 575
Accident ischémique transitoire (AIT), 526, 527
Accident vasculaire cérébral (AVC)
– constitué, 526
– traitement immédiat, 529
Achalasie, 54
Acide
– alendronique, 227
– folique, 145, 171
– tout-*trans*-rétinoïque (ATRA), 185
– urique, calculs, 270
Acidocétose diabétique, 246, 478
– traitement, 479
Acidose, 279
– lactique, 246, 480
– métabolique, 246, 247
–– causes, 247
– respiratoire, 245
– tubulaire rénale, 247
– urémique, 247
Acné vulgaire, 569
Acromégalie, 434, 436
Activateurs des canaux potassiques, 352
Addison, maladie d', 450
Adénocarcinome, 56
Adénopathies, diagnostic différentiel des, 187
Adénosine, 344
– diphosphate (ADP), 163
Adrénocorticotrophine (ACTH), 429
– tests, 451
Aedes aegypti, moustique, 21
Akinétiques rigides, syndromes, 536
Albumine, 160
Alcalinisation urinaire, 419
Alcalose
– métabolique, 247
– respiratoire, 246
Alcool
– consommation, 425
– dépendance, 426
– foie et, 124
– intoxication, 423
– sevrage, 426
–– traitement à l'hôpital, 427
Aldostérone, 463
Alfacalcidol, 228
Alimentaires, besoins, 87
Alpha-antitrypsine, 366
$Alpha_1$-antitrypsine, déficit en, 124
Alteplase, 176
Alzheimer, maladie d', 553
Aménorrhée, 448
– causes, 449
Amiante, effets sur le poumon, 390
Amibiase
– intestinale, 26
Amiloride, 249
Aminophylline, 400
Aminosides, 42
Aminotransférases, 100
Amlodipine, 352
Amoxicilline, 40, 41, 58
Amphétamines, 424
Ampicilline, 40, 41
Amyloïde, 493
Amyloïdose, 492, 493
Amyotrophie(s)

– diabétique, 484
– spinales, 553
Analgésique, échelle, de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 190
Analgésiques, rhumatologie, 225
Anémie, 139, 279
– aplasique, 145
–– causes, 146
– classification, 140
– des maladies chroniques, 142
– falciforme, 151
– hémolytique, 147–149, 153–155
–– à autoanticorps
––– chauds, 154
––– froids, 154
–– acquise, 153
–– auto-immune, 153
––– caractéristiques, 154
–– causes, 148
–– démarche diagnostique, 149
–– héréditaire, 148
–– mécanique, 155
–– non immunitaire, 155
– macrocytaire, 143
– mégaloblastique, 143
– microcytaire, 140
– pernicieuse, 143
– sidéroblastique, 143
Anévrisme aortique, 341
– abdominal, 342
– disséquant, 342
– thoracique, 342
Angio-œdème
– héréditaire, 572
Angioplastie primaire immédiate, 320
Angiotensine, 462
– I, 463
– II, 463
Angor
– de décubitus, 314
– de Prinzmetal, 314
– instable, 314
– nocturne, 314
Anhydrase carbonique, 245
Anorexie mentale, 90
Antagonistes
– de l'aldostérone, 249, 311
– de l'angiotensine II, 341
– des récepteurs, 54
–– de l'angiotensine II, 350
–– de type 1 de l'angiotensine II (ARA), 311
–– H_2, 54, 91
–– 5-HT_3, 96
– du calcium, 316, 341
Antiacide(s), 90
– à base d'alginate, 53, 91
Antiarythmiques, 344
Antibactériens, 40
Anticholinestérases, 560
Anticoagulants, 171
– oraux, 175
Anticoagulation, évaluation de l', 303
Anticorps anti-TNF, 74
Antidépresseurs tricycliques, 191
– surdosage, 422
Antidiabétiques oraux, 492
Antiépileptiques, médicaments, 535, 563
Antihistaminiques, 95
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
– polyarthrite rhumatoïde, 205
– rhumatologie, 225
– surdosage, 422
Anti-ischémie, agents, 317
Antiphospholipides, syndrome des, 215
Antiplaquettaire(s)
– agents, 173
– traitement, 317
Antipsychotiques, 563
Antirétroviraux, 36
Antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM)
– biologiques, 205
– effets secondaires, 206
Antithrombines, 317
Antithrombotique, traitement, 527
Antithyroïdiens, médicaments, 442, 467
Antituberculeux, effets secondaires, 383
Anxiolytiques, 562
Apnée du sommeil, syndrome d', 368
Apoplexie hypophysaire, 434
Appendicite aiguë, 86
Arrêt cardiaque, 306
Artère(s)
– cérébrale(s)
–– antérieure, 528
–– moyenne, 528
–– principales, 531
– rénale
–– imagerie, 267
–– sténose, 267
– vertébrale, 528
Artériographie rénale, 257
Artérioles afférentes, 251
Artérite
– à cellules géantes, 218, 549
– de Takayasu, 219
Arthralgie, 193
Arthrite, 193
– entéropathique, 209
– gonococcique, 212
– inflammatoire, 202

– méningococcique, 212
– polyarticulaire
–– diagnostic différentiel, 194
– psoriasique, 208
– réactionnelle, 209
– septique, 211
– tuberculeuse, 212
Arthropathie(s)
– microcristallines, 209
– par dépôt de pyrophosphate, 211
Arthroscopie, 196
Arthrose, 200
– de la main, 201
Articulation(s)
– infection, 211
– normale, 193
– synoviale normale, 194
Arythmie(s), 296
– auriculaires, 321
–– causes, 302
– sinusale, 297
– ventriculaires, 322
5-ASA, 74
Asbestose, 390
Ascite, 118
– causes, 119
Aspergillus fumigatus, 38, 361, 371, 372
Aspiration à l'aiguille fine, goitre et, 444
Aspirine
– hémostase, 173
– surdosage, 420
Asthme, 370
– aigu grave, 375
–– soins, 375
– facteurs précipitants, 372
– maladie pulmonaire obstructive chronique et, 364
– traitement
–– graduel chez l'adulte, 374
–– médicamenteux, 373
Ataxie de Friedreich, 551
Aténolol, 348
Atopie, 371
Atorvastatine, 494
Atrophie
– multisystématisée, 538
– musculaire progressive, 553
Autoanticorps, 213
Axe cardiaque, 292

B

Bacteroides, 30, 544
Baker, kyste de, 197
Bandelettes urinaires, 253, 254
Barrett, œsophage de, 54
Bartonella, 329
Basedow, maladie de, 440
– complications ophtalmiques, 442
– signes oculaires, 443
Basic life support. *Voir* Soutien vital de base
Béclométasone, 401
Behçet, maladie de, 219
Bell, paralysie de, 520
Bendrofluméthiazide, 248
Benzodiazépines, 422
Benzylpénicilline, 40, 41
Bernard-Soulier, maladie de, 163
Bêta-bloquants, 311, 315, 341, 347
– surdosage, 422
Bêta-lactamines, 40
Biguanide, 474
Biliaires, voies. *Voir* Foie, maladie du
– cancer, 137
Bilirubine, 100
– voies métaboliques, 104
Biologique, thérapie, 181
Bisacodyl, 93
Bisoprolol, 348
Bisphosphonates, 227
Bloc
– atrioventriculaire
–– de deuxième degré, 297
–– de premier degré, 297
–– de troisième degré, 298
– de branche
–– droit, 299
–– gauche, 300
Borrelia burgdorferi, 16
Borréliose, 16
Bouche
– troubles, 48
– ulcérations, 51
Bradycardie, 296
– sinusale, 297
Bromure
– d'ipatropium, 399
– de tiotropium, 399
Bronchectasies, 368
– complications, 369
Bronchite aiguë, 363
Bronchodilatateurs, 366, 398
– antimuscariniques, 399
Bronchoscopie, 360
Budd-Chiari, syndrome de, 126
Budésonide, 401
Bulleuses, maladies, 575
– auto-immunes, 576
Bumétanide, 248
Burkitt, lymphome de, 189

C
Calcium, 228
– hyperphosphatémie, 279
– métabolisme
–– contrôle du, 220
–– troubles du, 458
Calculs
– biliaires
–– complications, 130
–– de cholestérol
––– facteurs favorisant la formation, 129
–– pigmentaires, 129
– d'acide urique, 268, 270
– de cystine, 268, 270
– infectieux mixtes, 270
– urétéraux, 269
– urétraux, 269
– urinaires, caractéristiques cliniques, 269
– vésicaux, 269
Campylobacter, 26, 27, 209
Canal
– carpien, syndrome du, 555
Canal rachidien, sténose, 200
Cancer
– colorectal, 79
– de la thyroïde, 444
–– caractéristiques, 445
– gastrique, 61
– maladies inflammatoires de l'intestin et, 76
– poumon, 390
–– à petites cellules, 393
–– non à petites cellules, 392
– traitement, 180
– voies biliaires, 137
Candésartan, 350
Candida
– *albicans*, 28, 37, 252, 569
– infection à, 472
Candidose, 569
Cannabis, 424
Capacité vitale forcée (CVF), 411
Capnographie, 412
Capsule vidéo-endoscopique, 49
Carbamazépine, 563
Carbimazole, 468
Carbonate de calcium, 228
Carcinoïde, syndrome, 71
Carcinome
– basocellulaire
–– ulcératif, 576
– bronchique, 391
–– manifestations extrapulmonaires non métastatiques, 392
– hépatocellulaire, 128
– pancréas, 135
– prostate, 284
– rénal, 282
– spinocellulaire, 577
Cardiaque, maladie
– examen, 288
– ischémique, 312
– symptômes fréquents, 287
Cardiomyopathie
– dilatée, 335, 336
– hypertrophique, 335
– restrictive primitive, 336
– ventriculaire droite arythmogène, 336
Cardiopathie rhumatismale chronique, 323
Cardiovasculaire, risque
– estimation du, 314
– réduction du, 279
Cardiovasculaires, maladies, 287
– médicaments, 344
Cardioversion électrique, 344
Carence
– en fer, 140
– en folate
–– causes, 145
– en iode, 438
– en vitamine B_{12}, 143
–– causes, 144
– en vitamine D, 224
– en vitamine K, 168
Cataplexie, 507
Cathétérisme cardiaque, 296
Cathéters artériels pulmonaires, 410
Cavité nasale, 499
Cefaclor, 42
Céfalexine, 42
Céfotaxime, 42
Ceftazidime, 42
Céfuroxime, 42
Célécoxib, 226
Cellules souches hématopoïétiques, greffe de, 182
Cellulite, 567
Céphalée
– causes, 508
– de tension, 547
– en grappe, 549
– indications d'imagerie cérébrale, 508
– trigéminale autonome, 548
Céphalosporines, 41
Cérébrovasculaire, maladie, 526
Cervelet
– lésions, causes, 513
Cestodes (ténias), 29
Champignons, 37
Charbon actif, 419
Chiasma optique, lésions, 514

Chimiothérapie, 180
Chlamydia, 329
– *pneumoniae*, 379
– *psittaci*, 379
– *trachomatis*, 28, 30, 31, 209, 252
Chlordiazépoxide, 563
Chlorhydrate
– d'amiodarone, 345
– de chlorpromazine, 96
– de lidocaïne, 346
– de lopéramide, 95
Chlorpromazine, 563
Choc
– anaphylactique, 406, 407, 409
– cardiogénique, 406
– causes, 405
– hypovolémique, 406
– libération de médiateurs, 405
– mécanique, 406
– modifications microcirculatoires, 405
– physiopathologie, 404
– réponse neuroendocrine, 405
– septique, 409
– traitement, 408
Cholangiopancréatographie
– rétrograde endoscopique (CPRE), 102
– transhépatique percutanée (CTP), 102
Cholangite
– aiguë, 131
– sclérosante primitive, 126
Cholécystite
– aiguë, 130
– chronique, 131
Choléra, 27
Chorée, 538
– causes, 539
Christmas, maladie de. *Voir* Hémophilie B
Churg-Strauss, syndrome de, 219
Chute, causes courantes de, 508
Chylomicrons, 488
– troubles, 489
Cimétidine, 91
Ciprofloxacine, 45
Circadien, rythme, études du, 454
Cirrhose, 115
– alcoolique, 126
– augmentation du volume extracellulaire, 236
– biliaire
–– primitive, 122
–– secondaire, 123
– causes, 101
– complications et effets, 116
– évaluation, 102
Citramag®, 94
Citrate de sodium, 94
Clairance de la créatinine, 253
Clarithromycine, 43, 58
Claude Bernard-Horner, syndrome de, 517
Clopidogrel, 173
Clostridium difficile, 10, 23, 25
Clostridium perfringens , 568
Coagulation
– contrôle physiologique, 163
– mécanisme, 164
– système de, choc et, 405
– troubles
–– acquis, 168
–– héréditaires, 167
Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), 168, 184
Co-amoxiclav, 40
Cocaïne, 424
Cockroft-Gault, équation de, 253
Cœliaque, maladie
– dépistage sérologique, 67
Cœur
– maladie. *Voir* Cardiaque, maladie
– pulmonaire, 331
– système de conduction, 289
Colite
– aiguë et grave, 75
– ischémique, 78
– microscopique
–– collagéneuse, 76
–– lymphocytaire, 76
– ulcéreuse
–– maladie de Crohn et, 72
–– signes de gravité, 73
–– traitements, 75
Colloïdes, 234
Côlon, 76
– cancer, 79
– irritable, syndrome du, 84
– polypes, 78
Colonne vertébrale
– cyphose et scoliose, 393
– tige de bambou, 208
Coloscopie, 49
Coma, 523, 529
– myxœdémateux
–– traitement, 440
– principales causes, 524
Co-magaldrox, 91
Communication, 1, 3
– culture et, 6
– patients ayant des difficultés de, 6
Compression de racines nerveuses, syndromes de, 199
Conduction cardiaque, troubles, 321
Conduction nerveuse, études de la, 522
Conscience, perte de, 523, 533
– causes courantes, 508

Consentement
– circonstances spéciales, 2
– enfants, 2
– légalement valide, 1
– obtenir le, 2
– urgences, 2
Constipation, 48, 76
– causes, 77
– médicaments, 93
Contractilité myocardique, 408
Cordon ombilical, sang de, greffe du, 182
Coronarien aigu, syndrome, 316
– prise en charge immédiate, 318
Coronarienne, maladie, facteurs de risque
– irréversibles, 313
– modifiables, 314
Cortex
– occipital, lésions, 515
– pariétal, lésions, 513
Corticoïdes
– effets indésirables, 453
– maladie pulmonaire obstructive chronique, 366
– maladies endocriniennes, 468
– maladies inflammatoires de l'intestin, 74
– maladies respiratoires, 400
– polyarthrite rhumatoïde, 205
– synthétiques, 450
Corticolibérine, test à la, 455
Corticothérapie, conséquences d'une, 452
Cortisol, 451, 454
Côtes, fractures des, 393
Cou, douleur, 196, 200
Coude, douleur, 197
Coxibs, 205
Coxiella burnetii, 329
Creutzfeldt-Jakob, maladie de, 544
Crises
– d'absence typiques (petit mal), 533
– myocloniques toniques et akinétiques, 533
– partielles, 533
– tonicocloniques généralisées (grand mal), 533
Cristalloïdes, 233, 234
Crohn, maladie de
– colite ulcéreuse et, 72
Cryoprécipité, 160
Cryptococcus neoformans, 37
Cryptosporidium, 38, 126
Culture et communication, 6
Cushing, syndrome de, 453, 455
– causes, 454
Cyanocobalamine, 172
Cyclizine, 95
Cylindres hyalins, 256
Cyphose, 393
Cystine, calculs de, 270
Cytomégalovirus, 38

D

Dabigatran, 171
De Quervain, thyroïdite de, 440
Débit
– cardiaque, 410
– de filtration glomérulaire (DFG), 253
– expiratoire de pointe (DEP), 358
Déclarations anticipées, 3
Défibrillateur implantable, 312
Délire
– causes, 561
Démence, 553
– à corps de Lewy, 555
– causes, 554
– par infarctus multiples, 529, 555
– vasculaire. *Voir* Démence par infarctus multiples
Dengue, 21
Dermatite, 572
– de contact, 573
– herpétiforme, 68
Dermatologie, 567
Dermatomyosite, 216
Détresse respiratoire aiguë, syndrome de (SDRA), 413
Dexaméthasone, 454, 469
– test de suppression, 454
Diabète
– chirurgie et, 485
– classification, 471
– complications
–– vasculaires, 481
– de type 1, 471
– de type 2, 472
–– traitement, 474, 475
– grossesse et, 486
– infections, 485
– insipide
–– néphrogénique, causes, 456
– instable, 486
– mesure du contrôle métabolique, 477
– patients atteints d'une maladie aiguë, 486
– régime alimentaire, 473
– urgences métaboliques, 478
Dialyse, 279
– complications à long terme, 281
– péritonéale, 280
Diaphragme, dysfonctionnements, 396
Diarrhée, 48
– aiguë, 81
– chronique, 81, 82
–– démarche diagnostique, 83
– du voyageur, 25
–– causes, 26

– inflammatoire, 82
– mécanismes, 81
– médicaments, 95
– motilité et, 82
– osmotique, 81
– prise en charge, 82
– sécrétoire, 81
Diazépam, 562
Diclofénac, 226
Digoxine, 311, 347
Diltiazem, 352
Dipyridamole, 173
Discopathie
– aiguë, 199
– chronique, 199
Disque intervertébral, maladie du, 199
Disque optique, œdème du, 515
Diurétiques
– ascite, 119
– d'épargne potassique, 249
– de l'anse, 248, 311
– hypertension systémique, 341
– principales classes, 236
– thiazidiques, 248, 311
Diverticulaire, maladie, 78
Diverticule de Meckel, 70
Diverticulite, 78
Diverticulose, 78
Docusate sodique, 93
Dompéridone, 96
Dopamine, agonistes de la, 538
Dos, mal de, 197
Dossier médical, 6
Douleur(s)
– abdominales, 48, 85
–– causes et localisations, 49
– biliaire, 129
– cervicale, 196, 200
– coude, 197
– épaule, 196
– faciale, 547, 548
– lombaire, 197
–– causes, 198
– maladie rénale, 253
– thoracique, 357
–– causes courantes, 287
– traitement de la, 190
Drépanocytose, 151
Drogues, 423
– passeurs de, 425
Dual energy X-ray absorptiometry. Voir DXA
Duodénum, 57
DXA
– densité osseuse, 222
– maladie musculosquelettique, 196
Dysenterie
– amibienne, 26
– bacillaire, 27
Dysfonction
– d'organes multiples, syndrome de, 406
– systolique ventriculaire, 308
–– droite
–– gauche, 308
Dyskinésies, 538
Dyspepsie, 47
– démarche diagnostique, 60
– fonctionnelle, 84
– médicaments, 90
– traitement, 60
Dysphagie, 47
– causes, 48
Dysphonie, 500
Dyspnée, 287
Dystonies, 539
Dystrophie(s)
– des ceintures et facio-scapulo-humérales, 560
– musculaires, 560
– myotonique, 561
Dysurie, 252, 265

E

Eau
– besoins en, 231
– corporelle, régulation de la teneur en, 238
– distribution, 233
– équilibre quotidien normal, 231
Echocardiographie
– insuffisance cardiaque, 310
Échocardiographie, 294
Echographie
– maladie musculosquelettique, 196
Échographie
– Doppler, maladie neurologique, 522
– endoanale et endorectale, 50
– endoscopique, 50
– maladie rénale, 256
– thyroïdienne, 444
– transabdominale, 50
– transœsophagienne, 294
– transthoracique, 294
Ecstasy, 424
Eczéma
– atopique, 572
–– derrière les genoux, 573
– exogène, 573
Ehlers-Danlos, syndrome d', 575
Electrocardiogramme (ECG)
– insuffisance cardiaque, 309
Électrocardiogramme (ECG), 288
– à l'effort, 293

– dérivations thoraciques, 290
– enregistrement ambulatoire durant 24 heures, 294
– infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, 319
– tracé, 290
Électroencéphalographie (EEG), maladie neurologique et, 522
Électrolytes
– besoins en, 231
– concentrations normales dans les liquides intra- et extracellulaire, 232
Électromyographie (EMG), 522
Elliptocytose héréditaire, 148
Embolie, 322
– pulmonaire, 332, 333
–– grossesse et, 334
–– traitement, 334
Empathie, 5
Empyème, 380
Encéphalite
– virale aiguë, 543
Encéphalopathie
– hépatique, stadification clinique, 113
– portosystémique
–– facteurs précipitants, 120
– spongiforme transmissible, 544
Endartériectomie carotidienne, 528
Endocardite infectieuse
– critères de Duke modifiés pour le diagnostic d', 329
Endocrinien, système, 429
– contrôle et rétroaction, 430
Endocriniennes, maladies
– symptômes communs, 429
Endoscopie, 48
Enfants, consentement et, 2
Engourdissement, 511
Enrouement, 500
Enseignement, consentement et, 3
Entamoeba histolytica, 26
Enterococcus faecalis, 12, 263
Entérocolite, 22
Entéropathie
– au gluten. *Voir* Cœliaque, maladie
– exsudative, 70
Entéroscopie, 49
Entretien avec le patient, 4
Éosinophiles, 162
Epanchement
– péricardique, 337
Épanchement
– pleural, 394
–– causes, 395
Épaule, douleur, 196
Epidermophyton, 569
Épilepsie, 546
– classification, 533
– crises d'
–– traitement de première ligne, 536
–– types courants, 533
Épileptique, état de mal, 534, 535
– soins et examens, 535
Épistaxis, 500
Épithélioma spinocellulaire, 56
Éplérénone, 249
Epstein-Barr, virus d', 15
– lupus érythémateux disséminé et, 213
Équilibre acidobasique, 245
Érectile, dysfonction, 446
Ergocalciférol, 228
Érysipèle, 567
Érythème
– noueux, 573
–– causes courantes, 574
– polymorphe, 574
Érythromycine, 43
Escherichia coli, 12, 24, 26, 27
– ascite, 119
– infection des voies urinaires, 263
Essais cliniques, consentement et, 3
Essoufflement
– causes, 356
Estomac, 57
Éthique, 1
Étourdissements, 507
Évanouissements, 507
Expectorations, 357, 377
Extrasystoles
– auriculaires, 303
– ventriculaires, 303, 304

F

Facteur
– de von Willebrand, 163
– VIII, concentrés, 160
– IX, concentrés, 160
Faiblesse, 509
Fasciite nécrosante, 568
Fer
– carence en, 140
–– causes, 141
– par voie orale, 171
Fibrillation
– auriculaire, 302
–– anticoagulation, 303
– ventriculaire, 304
Fibrinolyse, 164
Fibrinolytiques, agents, 176, 321

Fibrose
– kystique, 369
– pulmonaire idiopathique, 387
Fièvre
– au retour d'un voyage, 16
–– causes, 17
– d'origine inconnue, 10
–– causes, 11
– entérique, 21
– hémoglobinurique, 19
Filtrat glomérulaire, 251
Filtration glomérulaire, débit, 253
Flatulence, 48
Flaviridae, famille des, 21
Flécaïnide, 346
Fleet Phospho-Soda®, 94
Flenley, nomogramme acidobasique de, 246
Flucloxacilline, 40, 41
Fludrocortisone, 452
Fluides corporels
– compartiments, 231
– régulation de l'homéostasie, 235
Fluticasone, 401
Flutter auriculaire, 302, 303
Foie
– abcès, 127
– alcool et, 124
– biochimie
–– anormale, 100
–– et tests de la fonction, 99
– biopsie, 102
– carcinome, 128
– cirrhose, évaluation, 102
– fibrose, évaluation, 102
– grossesse et, 128
– insuffisance fulminante, 113
– maladie du. *Voir aussi aux pathologies spécifiques*
–– chronique
––– causes, 101
––– signes physiques, 103
–– examens, 101
–– hémostase, 168
–– symptômes et signes, 102
– stéatose, 125
–– non alcoolique, 114
– transplantation, 121
– tumeurs, 128
–– bénignes, 129
Folate, carence en
– causes, 145
Fondaparinux, 171
Fongiques, infections, 569
Formotérol (éformotérol), 399
Fosphénytoïne, 565
Fracture(s), 222
– de fragilité
–– facteurs prédisposants, 221
– des côtes, 393
– évaluation du risque de, 222
Fréquence cardiaque, 290
– troubles, 321
Friedreich, ataxie de, 551
Furosémide, 248

G

Gaisböck, syndrome de, 156
Gamma-GT, 100
Gammapathie monoclonale
de signification indéterminée, 190
Gangrène gazeuse, 568
Gardnerella vaginalis, 28, 252
Gastrite, 60, 61
Gastro-entérite
– bactérienne, mécanismes pathogéniques, 22
Gastro-entérologie, 47
– médicaments, 90
Gastro-intestinale
– examens, 48
– symptômes, 47
Gastropathie, 60, 61
Gastroscopie, 49, 53, 55
Gaz du sang artériel, 366
– changements, 245
– dosage, 358
– pneumonie, 377
– valeurs normales, 411
Genou, douleur, 197
Gentamicine, 42
Giardia intestinalis, 28
Giardiose, 28
Gigantisme, 434
Glande(s)
– exocrines, 429
– salivaires, troubles, 52
Glasgow
– critères de, pancréatite aiguë, 133
– échelle de, 523
Glibenclamide, 493
Gliclazide, 494
Globules
– blancs. *Voir aussi* Leucocytes
–– urines, 255
– rouges, 139
–– concentrés, 159
–– transfusion, complications, 161
–– troubles métaboliques, 153
–– urines, 256
Glomérulaire, maladie
– examens indiqués, 261
– pathogénie et nomenclature, 258

Glomérulonéphrite, 258
– aiguë, 259, 262
– rapidement progressive, 259, 263
Glomérulopathies, 258
– classification et tableaux cliniques, 259
– syndrome néphrotique et, 259
Glossite atrophique, 52
Glucagon
– GlucaGen® Hypokit, 494
Glucocorticoïdes, axe des, 450
Gluconate
– de calcium, 228
– ferreux, 171
Glucose
– intolérance au, 473
– métabolisme du, 471
Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), déficit en, 153
Glycémie, 99
Glycérol (glycérine), 93
Glycosurie, 255
Goitre, 443
– causes et types, 444
– multinodulaire toxique, 440
Gonadolibérine (*gonadotrophin-releasing hormone* [GnRH]), 445
– déficit congénital en, 446
Gonorrhée, 30
Gorge, 500
– mal de, 501
Gorgée barytée, 55
Goutte, 209
– aiguë, 210
– pseudo-, 211
– tophacée chronique, 210
Granulomes annulaires, 485
Greffe
– de cellules souches hématopoïétiques
–– syngénique, 182
– du sang de cordon ombilical, 182
Grippe, 362
Grossesse
– diabète et, 486
– embolie pulmonaire et, 334
– hépatopathie et, 128
– infection des voies urinaires et, 265
Groupes sanguins, 160
Guillain-Barré, syndrome de, 556
Gynécomastie
– causes, 447

H

Haemophilus
– *ducryei*, 28
– *influenzae*, 33, 379, 500, 543
–– bronchectasies, 369
–– ostéomyélite, 212
Halopéridol, 563
Hanche, affections de la, 197
Haptoglobine, 147
Helicobacter pylori, infection à, 57
– cancer gastrique et, 61
– diagnostic, 58
– gastrite et, 61
– lymphome gastrique et, 62
– propositions de mécanismes pathogéniques, 59
– ulcères associés, 59
Helminthiques, infestations, 28
Hématologiques, maladies, 139
– médicaments, 171
Hématome sous-dural, 532
Hématopoïèse, 139
– extramédullaire, 158
Hématurie, 254, 259
– examens, arbre de décision, 256
Hémiballisme, 539
Hémisphère cérébral, infarctus d'un, 529
Hémochromatose héréditaire
– tableau clinique, 123
Hémodialyse, 419
– principes, 280
Hémodynamique, fonction, perturbations aiguës de la. *Voir* Choc
Hémofiltration, 280
– principes, 281
Hémoglobine, 139
– anomalies, 149
–– diagnostic prénatal, 151
– types, 150
Hémoglobinurie, 147
– nocturne paroxystique, 155
Hémolyse
– chronique, 152
– induite par des médicaments, 155
Hémophilie
– A, 167
– B, 167
Hémoptysie, 357
Hémorragie(s). *Voir aussi* Saignements
– digestives
–– basses, 65
–– hautes, 64
––– causes, 63
– extradurale, 533
– intracérébrale, 531
– intracrânienne primaire, 531
– sous-arachnoïdienne, 531
– variqueuse, 117
Hémosidérine, 148

Hémostase, 163
– médicaments agissant sur l', 173
– troubles, classification, 164
Henoch-Schönlein, purpura. *Voir*
Purpura rhumatoide
Héparine de bas poids moléculaire (HBPM), 170, 174
Hépatite
– A (VHA), 107
–– immunisation
––– active, 108
––– passive, 108
– aiguë, 106
– alcoolique, 125
– auto-immune, 114
– B (VHB), 108
–– aiguë, 109
–– chronique, 109
––– traitement, 111
–– co-infection par le VIH, 111
–– marqueurs sérologiques, 109
–– VIH et, 39
– C (VHC), 112
–– VIH et, 39
– chronique, 106
–– causes, 107
– D (VHD), 112
– E (VHE), 113
Hépatolenticulaire, dégénérescence. *Voir*
Wilson, maladie de
Hépatome, 128
Hépatopulmonaire, syndrome, 121
Hépatorénal, syndrome, 121
Hernie hiatale
– par glissement, 55
– para-œsophagienne, 55
Herpès, virus
– simplex (VHS), 14
– VIH et, 38
Hirsutisme, 448, 450
Hirudines, 171
His, faisceau de, 298
His-Purkinje, système de, 298
Histoplasmose, 37
Hodgkin, lymphome de, 186
Hormone(s)
– antidiurétique (ADH), 430
–– syndrome de sécrétion inappropriée, 457
– de croissance hypophysaire (GH), 434
– de libération hypothalamiques, 431
– hypophysaires trophiques, 431
– thyroïdiennes, 467
Hormonothérapie, 181
Huntington, maladie de, 539
Hydrocéphalie, 546
Hydrocortisone, 452, 469
Hydronéphrose, 270
Hydroxocobalamine, 172
Hydroxyde d'aluminium, 91
Hyperaldostéronisme primaire, 463
Hyperbilirubinémie congénitale, 104
Hypercalcémie
– causes, 458
– grave et aiguë, traitement, 460
Hypercalciurie, 268
– idiopathique, 270
Hypercholestérolémie, 259
– isolée, 489
Hyperglycémique hyperosmolaire, état, 480
Hyperkaliémie, 242, 279
– causes, 243
– modifications de l'ECG, 243
– prise en charge, 244
Hyperlipidémie
– médicaments, 490
– mixte, 489
– primaire, 489
– secondaire, causes, 489
– traitement, 489
Hypermagnésémie, 244
Hypernatrémie, 241
Hyperoxalurie
– alimentaire, 268
– entérique, 268
– primitive, 268
Hyperparathyroïdie
– primaire, 458, 459
– secondaire, 459
– tertiaire, 459
Hyperphosphatémie, 279
Hyperplaquettose, diagnostic différentiel d'une, 157
Hyperprolactinémie, 436
Hyperpyrexie, 467
Hypersécrétion pituitaire, syndrome d', 434
Hypersplénisme, 158
Hypertension
– artérielle
–– causes endocriniennes, 463
–– essentielle, 266, 338
–– grave, 341
–– maligne, 266
–– médicaments, 340
–– pulmonaire
––– causes, 331
–– rénale, 266
–– secondaire, 338
–– systémique, 338
– portale, 116
–– causes, 117
Hyperthermie, 467
Hyperthyroïdie, 440, 441

Hypertrichose, 448
Hypertriglycéridémie, 259, 489
Hypertrophie ventriculaire
– droite, 292
– gauche, 292
Hyperuricémie, 209
– causes, 210
Hypnotiques, 561
Hypoadrénalisme
– aigu, traitement, 451
– primaire, 450
– secondaire, 453
Hypoalbuminémie, 259
Hypocalcémie
– aiguë, 461
– algorithme pour l'enquête d', 461
– causes, 460
– persistante, 461
Hypoglycémie
– causes, 487
– chez le non-diabétique, 486
– durant le traitement à l'insuline, 477
– traitement, 494
Hypogonadisme
– féminin, 448
– masculin
–– causes, 445
Hypokaliémie, 241
– causes, 242
Hypolipémiants, 490, 494
Hypomagnésémie, 244
Hyponatrémie
– diagnostic, 239
– excès d'eau et, 239
–– prise en charge, 240
– perte de sel et, 238
Hypoparathyroïdie, 460
Hypophosphatémie
– causes, 462
Hypophyse, 429
– lésions et tumeurs, 432
Hypopituitarisme, 433
– causes, 434
Hypothalamo-hypophyso-thyroïdien, axe, 430
Hypothalamus, 429
Hypothermie
– traitement, 466
Hypothyroïdie
– congénitale, 438
– iatrogène, 438
– infraclinique, 439

I
Ibuprofène, 226
Ictère
– causes, 105
– cholestatique, 105
–– démarche diagnostique, 106
– hémolytique, 104
Imagerie nucléaire cardiaque, 295
Imagerie par résonance magnétique (IRM)
– maladie gastro-intestinale, 51
– maladie hépatique, 101
– maladie musculosquelettique, 196
– maladie neurologique, 522
– maladie rénale, 257
– maladie respiratoire, 359
Immunoglobulines, 160, 560
Immunosuppresseurs, 560
Inclinaison, test d', 294
Incontinence
– fécale, 77
– urinaire
–– causes neurologiques, 286
–– d'effort, 285
–– par impériosité, 286
–– par regorgement, 286
Incrétines, 475
Indigestion, 47
Infarctus cérébral, 528
Infarctus du myocarde
– avec élévation du segment ST, 318
–– traitement, 320
– complications, 321
– évolution électrocardiographique, 319
Infectieuses, maladies, 9
– examens habituels, 10
– médicaments, 40
Infection(s)
– à protozoaires, 38
– articulations et os, 211
– bactériennes, 15, 39
– fongiques, 569
– oreille, 498
– sexuellement transmissibles, 28
– système nerveux, 541
– tropicales, périodes d'incubation, 17
– virales communes, 12
– voies urinaires, 263
Inhalation de corps étrangers, 362
Inhibiteurs
– calciques, 351
– de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, 310, 341, 349
– de la pompe à protons, 54, 92
– de la thrombine, 174
– du TNF-α, 206
Inotropes, 311, 408, 409
Insuffisance
– cardiaque, 306, 322

–– aiguë, 312
––– traitement, 313
–– algorithme diagnostique, 309
–– augmentation du volume extracellulaire, 236
–– causes, 307
–– chronique
––– traitement, 310
–– diastolique, 308
–– médicaments, 347
– hépatique fulminante, 113
– prérénale, 272
– rénale
–– aiguë, 272
–– chronique, 278
– respiratoire, 410
–– causes, 411
Insuline
– échelle d'ajustement des doses, 486
– résistance à l', 477
– types d', 476
Insulinome, 486
Insulinothérapie, complications, 476
Intervalle
– PR, 292
– QT, 292
Intervention coronarienne percutanée (ICP), 316
Intestin
– court, syndrome de l', 69
– grêle, 66
–– examen, 49
–– résection, 69
–– troubles causant une malabsorption, 67
–– tumeurs, 70
– ischémie, 70
– maladies inflammatoires de l', 71
–– cancer, 76
–– chirurgie, 74
–– complications, 76
–– manifestations en dehors du tractus gastro-intestinal, 73
– occlusion, 87
– troubles fonctionnels, 82
Intoxication
– alimentaire, 22
– médicamenteuse, 417
–– augmentation de l'élimination du médicament, 419
–– prévention de l'absorption du médicament, 418
–– réanimation d'urgence, 418
Iode, carence en, 438
Iodure de sodium radioactif (^{131}I), 442
Irrigation intestinale totale, 419
Ispaghula brou, 93
Ivabradine, 316
Ixodes, tiques, 16

J
Jaunisse. *Voir aussi* Ictère

K
Kaliémie, troubles de la, médicaments, 249
Kallmann, syndrome de, 433
Kaposi, sarcome de, 577
Klean-Prep®, 94
Klebsiella, 268
– *aerogenes*, 263
– *granulomatis*, 28
– *pneumoniae*, 380
Klinefelter, syndrome de, 446
Kyste(s)
– de Baker, 197
– rénaux solitaires ou multiples, 281

L
Lactulose, 94
Langue
– géographique, 52
– troubles, 48
Lansoprazole, 92
Laryngotrachéobronchite aiguë (croup), 362
Lavage gastrique, 418
Laxatifs
– de lest, 93
– osmotiques, 93
– stimulants, 93
Léflunomide, 205
Legionella, 329
– *pneumophila*, 379
Leishmaniose, 38
Leptospira interrogans, 16
Leptospirose, 16
Leucémie, 182
– aiguë, 183
–– lymphoblastique, 185
–– myéloïde, 184
–– promyélocytaire, 184
– chronique
–– lymphoïde, 186
–– myéloïde, 185
– classement, 183
– étiologie, 183
Leucocytes, 162
Leucocytose neutrophile, 162
Lévodopa, 538
Lévothyroxine sodique, 467
Libido, perte de, 446

Lipides
– métabolisme des, 99
–– troubles du, 487
– plasmatiques
–– dosage des, 488
–– indications de l'analyse, 488
Lipohypertrophie, 485
Lipoprotéines
– de basse densité (*low-density lipoproteins* [LDL]), 488
–– troubles, 489
– de densité intermédiaire (*intermediate density lipoproteins* [IDL]), 488
– de haute densité (*high-density lipoproteins* [HDL]), 488
– de très basse densité (*very low-density lipoproteins* [VLDL]), 488
–– troubles, 489
Liquide(s)
– céphalorachidien (LCR), 522, 544
– extracellulaires, distribution des, 232
– intraveineux en pratique clinique, 233
– synovial, analyse, 196
Lisinopril, 349
Listériose, 23
Lithiase
– biliaire, 129
–– voie principale, 132
– calcique, 268
– rénale, 267
–– induite par une infection, 268
Lombalgie, 198
Lorazépam, 562
Lupus érythémateux disséminé, 213
– caractéristiques cliniques, 214
Lyme, maladie de. *Voir* Borréliose
Lymphocytes, 163
Lymphome
– cutané à cellules T, 577
– de Burkitt, 189
– de Hodgkin, 186
–– stadification, 187
– gastrique, 62
–– primitif, 189
– non hodgkinien, 188
Lyse tumorale, syndrome aigu de, 182
Lysergide, 424

M

Macrocytose, causes de, 146
Macrogols (polyéthylène glycol), 94
Macrolides, 43
Magnésium, régulation du, 244
Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), 363
– asthme et, 364
– exacerbation aiguë, 366
Maladies à déclaration obligatoire, 10
Malignes, maladies
– diagnostic, 179
– médecine palliative, 190
– traitement de la douleur, 190
Manométrie œsophagienne, 55
Marfan, syndrome de, 575
Marqueurs
– cardiaques, 320
– tumoraux sériques, 180
Mauvaises nouvelles, annoncer des, 5
Maux de tête, 507
Meckel, diverticule de, 70
Médiastinoscopie, 360
Médicaments
– concordance, 415
– effets indésirables, 416
– intoxications, 417
– prescription, 415
Médullaire latéral, syndrome, 529
Mégacôlon, 78
Mélanome malin
– critères cliniques pour le diagnostic, 577
Membranaires, défectuosités, 148
Ménière, maladie de, 498
Méningite
– bactérienne
–– examens et traitement, 542
– bactérienne aiguë, 541
– chronique, 542
– infectieuse, causes, 542
– virale, 542
Ménopause, 447
Menstruels, troubles, 450
Mental abrégé, test, 554
Mésangiocapillaire, syndrome, 260
Métabolisme, troubles du, 471
Metformine, 492
Méthémalbumine, 147
Méthotrexate, 74
– polyarthrite rhumatoïde, 205
Méthycellulose, 93
Méthylprednisolone, 469
Métoclopramide, 96
Métolazone, 248
Métoprolol, 348
Métronidazole, 44, 58, 74
Microalbuminurie, 254
Microsporum, 569
Migraine, 547
Mixte, syndrome, 218
Mobitz, bloc de type, 298
Moelle épinière

– compression, 549
–– causes, 550
– lésions, 511, 540
– maladies, 549
Moelle osseuse
– allogreffe, 182
– autogreffe, 182
Monoamine oxydase B, inhibiteur de la, 538
Monoarthrite aiguë, 195
Monocytes, 162
Mononeuropathie, 555
Mononévrite, 484
Mononitrate d'isosorbide, 351
Mononucléose infectieuse, 15
Monoxyde de carbone, intoxication au, 422
Morphine, 190
Mort cérébrale, 525
Motoneurones
– inférieurs, 510
–– lésions, 519
– maladies des, 552
– supérieurs, 509
–– lésions, 520
Mourant, soins au patient, 191
Mouvements
– anormaux, 536
– coordination des, 513
Moviprep®, 94
Mucoviscidose. *Voir* Fibrose kystique
Multinévrite, 484, 556
– causes, 553
Musculaires, maladies, 558
– classement, 559
– examens, 522
Musculosquelettique(s)
– maladie
–– examens courants, 195
– symptômes, 193
– trouble régionaux courants, 196
Myasthénie, 558
Mycobacterium
– *avium-intracellulare*, 39
– *tuberculosis*, 39, 376
Mycoplasma, 30
– *pneumoniae*, 379
Myélinolyse centropontine, 240
Myéloablative, thérapie, 182
Myélodysplasie, 158
Myélofibrose (myélosclérose), 157
Myélome multiple, 189
Myéloprolifératifs, syndromes, 155
Myocardique, maladie, 334
Myocardite, 334
Myoclonie, 539
Myotonie(s), 560
– congénitale, 561
Myxœdème, troubles psychiques du, 440

N
Narcolepsie, 507
Nausées, 95, 191
Nécrobiose lipoïdique, 485
Nécrose tubulaire aiguë, 273
– causes, 274
Neisseria
– *gonorrhoeae*, 28, 30, 252
– *meningitidis*, 12
Nématodes (vers ronds), 29
Néoplasie endocrinienne multiple, 465
Néphrétique aigu, syndrome, 259
– maladies communément associées, 262
Néphrite tubulo-interstitielle
– aiguë, 265
– chronique, 265
Néphrocalcinose, 267
– causes courantes, 270
Néphron, 251
Néphropathie
– chronique, 276
–– appel à un néphrologue, 279
– de reflux, 264
– diabétique, 482
Néphrotique, syndrome
– augmentation du volume extracellulaire, 236
– avec sédiments urinaires, 259
–– actifs, 260
–– non spécifiques, 259
– glomérulopathies et, 259
Nerf(s)
– abducens, 517, 518
– accessoire, 521
– crâniens, 513, 517
– facial, 519
– glossopharyngien, 521
– hypoglosse, 521
– oculomoteur, 517, 518
– olfactif, 514
– optique
–– lésions, 514
– périphériques
–– lésions, 511
–– maladies des, 555
– trijumeau, 518
–– distribution cutanée, 519
– trochléaire, 517, 518
– vague, 521
– vestibulocochléaire, 520
Nerveux, système, infections, 541
Neurofibromatose, 575

Neurologie, 507
Neuronales dégénératives, maladies, 552
Neuropathie(s)
– diabétique, 483
– optique, 540
– par carence vitaminique, 557
– sensorimotrice héréditaire, 558
Neurosyphilis, 544
– syndromes cliniques, 545
Neutropénie, 162
Neutrophiles, 162
Névralgie
– du trijumeau, 519
– migraineuse, 549
Névrite vestibulaire, 498
Nez, 499
Nicorandil, 316, 353
Nifédipine, 352
Nitrates, 316, 350
Nodule
– pulmonaire solitaire, 359
– solitaire toxique, 440
Nutrition, 87
– artificielle, surveillance, 89
– entérique, 88
–– liquide, 74
– parentérale totale (NPT), 88
–– complications, 89
Nutritionnel, soutien, 88
Nycturie, 252
Nystagmus
– à ressort, 521
– pendulaire, 521

O

Obésité, 90
Obstruction
– gastrique, 59
– voies urinaires, 270
Occlusion intestinale
– fonctionnelle, 87
– mécanique, 87
Octréotide radiomarqué, 455
Oculaire, maladie,
diabétique, 481, 483
Œdème
– généralisé, 260
– papillaire, 515
– syndrome néphrotique, 259
Œil
– anatomie et physiologie, 501
– rouge, 501
–– causes, 502, 503
Œsophage, 52
– de Barrett, 54
– motilité, troubles, 48
– perforation, 56
– sténose, 54
–– bénigne, 55
– troubles fonctionnels, 83
– tumeurs
–– bénignes, 57, 62
–– malignes, 56
Œsophagienne, motilité,
troubles de la, 55
Œsophagienne, test de physiologie, 51
Œsophagogastroduodéno
scopie (OGD), 49
Oligurie, 252
Oméprazole, 58, 92
Oncologiques, ugences, 182
Ondansétron, 97
Ondes T, 292
Opioïdes, 424
Optique, atrophie, 516
Ordonnance, rédaction d'une, 416
Oreille, 497
– anatomie et physiologie, 498
– infections, 498
Oreillons, 13
Organe, défaillance progressive d'un, 406
Os
– contrôle du métabolisme, 220
– infection, 211
– maladies des, 220
– médicaments agissant
sur le métabolisme, 227
Osmolalité plasmatique, 237
Ostéodensitométrie,
indications pour l', 222
Ostéodystrophie rénale, 277, 278
Ostéomalacie, 224
Ostéomyélite, 212
Ostéonécrose, 223
Ostéoporose, 220
– cortisonique, 223
– facteurs prédisposants, 221
Ovaires polykystiques,
syndrome des, 448
Oxazépam, 563
Oxygène, 366
Oxymétrie de pouls, 411

P

Paget, maladie de, 223
Palpitations, 287
Paludisme
– à *P. falciparum*
–– grave, 20
–– symptômes possibles, 19
– cérébral, 19
– distribution géographique, 18

– non compliqué, 19
–– traitement, 20
Pamidronate disodique, 227
Pancréas, 132
– carcinome, 135
– transplantation, 477
– tumeurs neuroendocrines
–– syndromes cliniques, 137
Pancréatite
– aiguë, 132, 133
–– traitement, 134
– causes, 133
– chronique, 132, 133, 135
Pancytopénie, 145
– causes, 146
Papovavirus, 39
Paracentèse, 119
Paracétamol, 225
– surdosage, 421
–– nomogramme pour le traitement, 423
–– traitement, 421
Paralysie
– bulbaire, 521, 553
– de Bell, 520
– pseudobulbaire, 521, 529, 553
– supranucléaire progressive, 538
Paraplégique, patient, soigner un, 552
Paraprotéinémies, 189
Parathormone (PTH), 220
Parenchyme
– pulmonaire, maladies diffuses du, 385
– rénal, maladie du, 273
Parkinson idiopathique, maladie de, 536
Parkinsonisme
– médicamenteux, 538
– plus, 538
Parodontales, maladies, 52
Passeurs de drogues, 425
Peau
– affections courantes, 569
– diabète et, 485
– infections, 567
– maladies bulleuses, 575
– signes cutanés de maladie systémique, 573
– structure et fonction, 568
– tumeurs malignes, 576
Pemphigoïde bulleuse, 576
Pemphigus vulgaire, 576
Peptides natriurétiques, 307
Périartérite noueuse, 219
Péricardique, maladie, 336
Péricardite, 322
– aiguë, 336
– constrictive, 337
Périndopril, 349
Péritoine, 87
Péritonite
– aiguë, 86
– bactérienne spontanée, 119
Peutz-Jeghers, syndrome de, 70
Pharyngite aiguë, 361
Phénothiazines, 96, 422
Phénoxyméthylpénicilline, 40, 41
Phénytoïne, 564
Phéochromocytome, 463
Phosphatase alcaline, 100
Phosphate
– par voie intraveineuse, 462
– sodique de ménadiol, 172
– suppléments oraux, 462
– troubles de la concentration de, 461
– voie rectale, constipation, 94
Photothérapie, 571
Phytoménadione, 172
Picolax®, 95
Pied diabétique, 484
Pipéracilline, 41
Plaintes, 6
Plaquettes, 139
– adhérence, 163
– concentrés, 159
– troubles, 165
Plasma, 139
– frais congelé, 159
Plasmaphérèse, 560
Plasmodium
– *falciparum*, 16, 18
– *malariae*, 18
– *ovale*, 18
– *vivax*, 18
Pleurales, aspiration et biopsie, 360, 394, 395
Pleurésie, 393
Plèvre, maladies ou lésions, 393
Pneumoconiose des mineurs de charbon, 389
Pneumocystis jiroveci, 37, 380
Pneumonie, 375
– communautaire
–– arbre décisionnel, 378
– complications, 380
– interstitielle idiopathique, 387
– lobaire, 377
– par aspiration, 380
– types, 379
Pneumopathie
– infiltrante diffuse, 384
– par hypersensibilité
–– causes, 388
Pneumothorax, 395, 396
– spontané primaire, 397
Poids corporel, troubles du, 90
Polyangéite, 219
Polyartérite microscopique (polyangéite), 219

Polyarthrite rhumatoïde, 202–204
– manifestations non articulaires, 204
Polyglobulie, 155
– absolue, 156
– causes, 156
– relative ou apparente, 156
– secondaire, 157
– vraie, 156
Polymyalgie, 218
Polymyosite, 216
Polyneuropathie, 556
Polype(s)
– adénomateux, 78
– du côlon, 50, 78
– gastriques, 62
Polypose, syndromes de, 78
Polyurie, 252
Ponction lombaire, maladie neurologique et, 522
Pont, lésions, 512
Pontage aortocoronarien, 316
Porphyrie
– aiguë intermittente, 491
– classement, 491
– cutanée tardive, 492
– érythropoïétique, 492
– variegata, 492
Porphyrine, voies métaboliques de la, 491
Potassium
– élimination, 250
– intraveineux, 250
– oral, 249
– régulation, 241
– suppléments, 249
Poumon
– abcès, 380
– biopsie par thoracoscopie vidéo-assistée, 360
– cancer, 390
–– à petites cellules, 393
–– non à petites cellules, 392
– maladies professionnelles, 389
– tumeurs métastatiques, 393
Poursuites judiciaires, 6
Prednisolone, 469
Prescription, 415
– bonnes pratiques, 416
Pression
– artérielle
–– choc, 410
–– endocrinologie du contrôle de la, 462
– intracrânienne, 546
– osmotique, 232
– positive
–– à deux niveaux, 412
–– continue, 412
– veineuse centrale, 410
Prochlorpérazine, 96
Prokinétiques, agents, 54
Prométhazine, 95
Propranolol, 348
– varices œsophagiennes, 118
Propylthiouracile, 468
Prostate
– carcinome, 284
– hypertrophie bénigne, 284
– maladies, 284
Protéine, 99
Protéinurie
– asymptomatique, 259
– causes, 254
Proteus, 268
– *mirabilis*, 263
Prothèses valvulaires cardiaques, 324
Pseudogoutte, 211
Pseudomonas, 12, 268
– *aeruginosa*, 41, 380
–– bronchectasies, 369
Psoriasis, 570
– des genoux, 571
– en gouttes, 571
– en plaques chronique, 571
– érythrodermique, 571
– inversé ou des plis, 571
– pustuleux, 571
Pulmonaire, fonction, tests de, 365
Pulmonaire granulomateuse, maladie, 384
Pulmonaire, lésion aiguë, 413
– avec vasculite, 387
Pupille(s)
– d'Argyll Robertson, 517
– myotonique (d'Adie), 517
– réflexe pupillaire à la lumière, 516
– taille et réaction à la lumière, 524
Purpura
– rhumatoïde, 219
– thrombopénique immun, 166
– thrombotique thrombocytopénique, 166
Pyélographie
– antérograde, 257
– rétrograde, 257
Pyélonéphrite, 263
– aiguë, 264
Pyoderma gangrenosum, 574
Pyridoxine (vitamine E_6), 558

Q

QRS
– complexe, 290
– durée du, 292
QT, intervalle, 292
– long, syndrome du, 306

Queue de cheval, 550
– lésion de la, 551
Quinolones, 44

R
Racines nerveuses, lésions, 511
Radiographie
– insuffisance cardiaque, 309
– maladie cardiaque, 288
– maladie gastro-intestinale, 50
– maladie musculosquelettique, 195
– maladie neurologique, 521
– maladie pulmonaire obstructive chronique, 365
– maladie rénale, 256
– maladie respiratoire, 358
– pneumonie, 377
– thoracique, 55
–– normale, 359
Radiothérapie, 181
Ramipril, 349
Ramsay-Hunt, syndrome de, 520
Ranitidine, 91
Ranolazine, 316
Rate, 158
Raynaud
– maladie, 342
– phénomène, 216, 342
Réalimentation, syndrome de, 89
Rectum, 76
– cancer, 79
Reflux gastro-œsophagien (RGO), 53
– chirurgie, 54
Régurgitation, 325, 327
– aortique
–– causes et associations, 327
– mitrale
–– causes, 325
Rein(s)
– à médullaire spongieuse, 282
– biopsie, 257
– diabétique, 482
– douleur, 253
– hypertension et, 266
– lésion aiguë, 278
–– classification, 272
–– prise en charge, 275
– maladie, 251
–– bilatérale, 266
–– chronique
––– causes, 276
––– classification, 276
––– signes et symptômes, 277
–– kystique, 281
–– polykystique autosomique dominante, 282
– ostéodystrophie, 278
– transplantation, 281
– tumeurs, 282
Rénal, thérapie de remplacement, 279
Rénine, 463
Rénine–angiotensine, système, 307, 462
– médicaments affectant le, 349
Rénine–angiotensine–aldostérone, système, 464
Rénoprotection, 279
Rénovasculaire, maladie, 266
Reproduction
– féminine, 447
– masculine, 445
Résection intestinale, 69
Résines
– de polystyrène sulfonate, 250
– échangeuses d'ions, 250
Résonance magnétique cardiovasculaire, 296
Respiration sifflante, 357
Respiratoire, fonction, tests de, 358
Respiratoire, maladie, 355
– examens, 357
– médicaments, 397
– symptômes, 356
Respiratoire, système
– fonction, 355
– structure de base, 355
Resynchronisation cardiaque, 311
Rétinopathie diabétique, 481
– classification, 482
Revascularisation, 311
Rhésus (Rh), système, 160
Rhinite
– allergique pérenne, 361
– saisonnière, 361
Rhumatismales auto-immunes, maladies, 212
– indifférenciées, 218
Rhumatisme articulaire aigu, 323
Rhumatologie, 193
– médicaments, 225
Rhume (coryza aigu), 361
Risédronate, 227
Rivaroxaban, 171
Rougeole, 13
Rubéole, 13
– congénitale, syndrome de, 14
Rythme
– cardiaque troubles, 321
– sinusal, 297

S
Saignements. *Voir aussi* Hémorragie(s)
– examens en cas de, 164
– gastro-intestinaux

–– chroniques, 66
–– inférieurs
––– causes, 65
–– supérieurs aigus, 62
– tractus urinaire, 255
Salbutamol, 398
Salmétérol, 399
Salmonella, 209, 212
– *cholerasuis*, 22
– *enteretidis*, 22
– *paratyphi*, 21
– *typhi*, 21
Sang, 139
– entier, 159
– groupes, 160
– tests. *Voir* Tests sanguins
– transfusion. *Voir* Transfusion sanguine
– valeurs normales chez l'adulte, 140
Sarcoïdose, 385
– tableau clinique, 386
Schistosomiase, 21
Scintigraphie
– osseuse, maladie musculosquelettique, 196
– rénale
–– dynamique, 257
–– statique, 257
– thyroïdienne, 444
– ventilation–perfusion, maladie respiratoire, 360
Sclérodermie, 215
– cutanée
–– diffuse, 216
–– limitée, 216
– systémique, 55
Sclérose
– en plaques, 539
– latérale
–– amyotrophique, 553
–– primaire, 553
– systémique. *Voir* Sclérodermie
– tubéreuse de Bourneville, 575
Scoliose, 393
Sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH), syndrome de
– causes, 457
Selle turcique vide, syndrome de la, 434
Sels de magnésium, 94
Séné, 93
Sens, organes des, maladies, 497
Sensoriel, système, 511
Sepsis
– degrés de gravité, 407
Septicémie, 11
– neutropénique, évaluation et traitement, 147
Sheehan, syndrome de, 434
Shigella, 27, 209
Shigellose, 27
Shunt portosystémique intrahépatique transjugulaire (TIPS), 117
Sida. *Voir* Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
Sigmoïdoscopie, 49
Simvastatine, 495
Sinus, maladie du, 297
Sinusite, 500
Sjögren, syndrome de, 217
Sodium
– équilibre quotidien normal, 231
– regulation, 237
– rétention, 236
Soif, axe de la, 456
Soins intensifs
– sélection des patients, 403
– systèmes d'intervention et d'alerte précoces, 403
Solvants, inhalation de, 425
Somatolibérine, 435
Sotalol, 348
Soutien vital de base, 305
Sphérocytose héréditaire, 148
Spirométrie, 358
Spironolactone, 249
Splénectomie, 158
Splénomégalie, 158
– causes, 159
Spondylarthrite ankylosante, 207, 208
Spondylarthropathies séronégatives, 206
Spondylolisthésis, 200
Sprue tropicale, 68, 69
Staphylococcus
– *aureus*, 12, 329, 544, 567
–– arthrite septique, 212
–– bronchectasies, 369
–– complications de dialyse, 281
–– pneumonie, 379, 380
– *epidermidis*, 263, 280
– *saprophyticus*, 263
Starling, courbe de, 308
Statines, 494
Stéatorrhée, 48
Stéatose hépatique, 125
– non alcoolique (SHNA), 114
Sténose
– aortique, 326
– du canal rachidien, 200
– mitrale, 324
– œsophagienne, 54
–– bénigne, 55
Sterculia, 93

Stérilité, traitement de la, 450
Stimulants (β_2-adrénergiques sélectifs, 398
– à courte durée d'action, 398
– à longue durée d'action, 398
Streptococcus
– *anginosus*, 544
– *pneumoniae*, 33, 158, 329, 500
– *pyogenes*, 567
– *viridans*, 329
Streptokinase, 176
Stridor, 500
Sulfamides, 43
Sulfate
– de magnésium, 400
– ferreux, 171
Sulfonylurées, 474, 493
Surdité, 497
– causes, 499
Syncope, 288, 507
Syphilis
– congénitale, 32
– tertiaire, 31
Syringobulbie, 551
Syringomyélie, 551
– signes physiques, 552
Systémique, maladie, signes cutanés, 573

T
Tabagisme, 360
Taches blanches buccales, 52
Tachyarythmies
– auriculaires, 302
– ventriculaires, 303
Tachycardie
– atrioventriculaire réciproque, 300
– de réentrée intranodale atrioventriculaire, 300
– jonctionnelle atrioventriculaire, 300, 301
– sinusale, 300
– supraventriculaire, 296, 300
– ventriculaire, 296
–– non soutenue, 304
–– soutenue, 304
Takayasu, artérite de, 219
Tamponnade péricardique, 337
Tazobactam, 41
Témazépam, 562
Température, régulation de la, troubles de la, 465
Terbutaline, 398
Testicule, tumeur, 285
Tests sanguins
– coma, 525
– goitre, 444
– insuffisance cardiaque, 309
– maladie musculosquelettique, 195
– maladie neurologique, 521
– maladie rénale, 253
– pneumonie, 377
Tétracosactide, tests de stimulation par le, 452
Thalamus, lésions, 512
Thalassémie
– β, 149, 150
Théophylline, 399, 400
Thiamine (vitamine B_1), 557
Thiazolidinediones, 475
Thiopuriniques, médicaments, 74
Thoracique, paroi, maladies ou lésions, 393
Thrombocytémie essentielle, 157
Thrombo-embolie veineuse
– facteurs de risque chez les malades hospitalisés, 170
Thrombo-embolique, maladie, traitement, 170
Thrombopénie
– causes, 165
Thrombophlébite superficielle, 342
Thrombose
– artérielle, 169
– veineuse, 169, 262
–– profonde, 342, 343
–– syndrome néphrotique, 262
Thymectomie, 560
Thyréolibérine (TRH), 430
Thyréostimuline (TSH), 429
Thyroïde, cancer de la, 444
Thyroïdien, axe, 437
Thyroïdienne, crise, 442
Thyroïdienne, tests d'évaluation de la fonction, 437
Thyroïdiennes, maladies, tests fonctionnels dans les, 438
Thyroïdite
– auto-immune, 438
– de De Quervain, 440
– du postpartum, 441
Thyroxine (T_4), 437
Tics, 539
Tinea
– capitis, 569
– corporis, 569
– cruris, 569
– faciei, 569
– manuum, 569
– pedis, 569
– unguium, 569
Tinidazole, 44
TIPS *(transjugular intrahepatic portosystemic shunting). Voir* Shunt portosystémique intrahépatique transjugulaire
Tissus mous, infections, 567
Tolbutamide, 494
Tomodensitométrie (TDM)

– cardiaque, 296
– épanchement pleural, 395
– maladie gastro-intestinale, 50
– maladie neurologique, 521
– maladie pulmonaire obstructive chronique, 365
– maladie rénale, 257
– maladie respiratoire, 358
Tomographie par émission de positons (TEP)
– maladie gastro-intestinale, 51
– maladie neurologique, 522
– maladie respiratoire, 359
Toux
– persistante, causes, 356
Toxicomanies, 423
Toxoplasma gondii, 23, 38
Tractus et radiations optiques, lésions, 514
Trait drépanocytaire, 151, 153
Transaminases, 100
Transfusion sanguine, 159
– prise en charge du patient, 161
– protocole, 160
Transplantation
– cœur, 312
– foie, 121
– pancréas, 477
– rein, 281
Tremblement
– au repos, 513
– essentiel bénin, 538
– intentionnel, 513
– postural, 513
– spécifique d'une tâche, 513
Treponema pallidum, 31
Trichomonas vaginalis, 28
Trichophyton, 569
Triiodothyronine (T_3), 437
Triméthoprime, 43, 44
Trinitrine, 351
Trisilicate de magnésium, 91
Tronc cérébral
– démyélinisation, 540
– infarctus du, 529
Trou anionique, 246
– élevé, 247
– normal, 247
Tube neural, anomalies, 145
Tuberculose, 69
– de l'appareil urinaire, 265
– primaire et postprimaire, manifestations, 381
Tumeur(s). *Voir aussi* Carcinome(s)
– cérébrales
–– communes, 545
– foie, 128
–– bénignes, 129
– gastriques, 62
– intestin grêle, 70
– œsophage, 56
– pancréas, neuroendocrines
–– syndromes cliniques, 137
– peau, 576
– poumon, métastatiques, 393
– rein, 282
– stromales gastro-intestinales, 62
– surrénaliennes accessoires, 455
– testicule, 285
– urothéliales, 283
– voies urogénitales, 282

U
Ulcérations
– buccales, 51
– génitales, 31
Ulcère
– dendritique cornéen, 503
– gastroduodénal, 58
–– médicaments, 90
–– perforation, 59
Ureaplasma urealyticum, 30, 209
Urémie
– aiguë, 273
– postrénale, 273
Urétral, syndrome, 265
Urétrite, 30
– à *Chlamydia*, 31
Urinaire, tractus
– saignements, 255
– tuberculose de l', 265
Urines
– bactéries, 256
– microscopie, 255
– tests
–– bandelettes urinaires, 253
–– pneumonie, 377
Urographie excrétoire, 257
Urticaire, 572

V
Valproate, 564
Valsartan, 350
Valve(s)
– mitrale, prolapsus de la, 326
– tricuspide et pulmonaire, maladies, 328
Valvulopathie cardiaque, 323
Vaquez, maladie de. *Voir* Polyglobulie vraie
Varicelle, 14
Varices œsophagiennes, hémorragie, 117

– prévention, 118
– traitement, 118
Vasculaire, paroi, hémostase et, 163
Vasculite(s)
– cryoglobulinémique, 219
– inflammatoires systémiques, 218
– maladie pulmonaire granulomateuse avec, 387
– systémiques, classification, 218
Vasodilatateurs, 310
Vaso-occlusion, 151
Veine
– cave supérieure, syndrome de la, 182
– centrale de la rétine, occlusion, 505
Veineuse, maladie, 342
Ventilation
– à pression positive intermittente (VPPI), 412
–– indications, 413
– obligatoire intermittente, 412
Ventricule
– dilatation, 307
– hypertrophie, 292
– remodelage, 308
Vérapamil, 352
Verrouillage, syndrome de, 529
Vertige, 521
– causes centrales, 498
– positionnel paroxystique bénin, 497
Vessie
– calculs, 269
– obstruction à la sortie, 271
– physiologie, 285
Vibrio cholerae, 27
Virus
– du papillome humain (VPH), 39
– du zona et de la varicelle, 14
Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
– affections liées à l'immunodéficience, 37
– caractéristiques cliniques, 34
– champignons, 37
– co-infection par l'hépatite B, 111
– diagnostic, 34
– effets directs, 35
– évolution spontanée, 33
– infections
–– à protozoaires, 38
–– bactériennes, 39
– néoplasies, 39
– pathogénie, 33
– prévention et contrôle, 39
– pronostic, 40
– soins, 35
– surveillance, 35
– test, consentement et, 3
– virus herpès et, 38
– voies de contamination, 32
Visuel, champ, anomalies du, 514
Visuelle, perte, 502
– antécédents initiaux et examen, 505
– causes, 504
Vitamine
– B_{12}, 172, 558
–– carence, 143
––– causes, 144
– D, 220, 228
–– carence, 224
–– métabolisme et effets biologiques, 221
– K, 168, 172
–– carence en, 168
Vitiligo, 485
Voies corticospinales (pyramidales), 509
Voies respiratoires
– inférieures, maladies, 363
– supérieures, maladies, 361
Voies urinaires
– infection
–– bactéries responsables, 263
–– basse, 263
–– compliquée, 263
–– grossesse et, 265
–– non compliquée, 263
–– récidivante, 264
– obstruction, 270
–– causes, 271
Voies urogénitales, tumeurs, 282
Volume
– circulant, expansion du, 407
– extracellulaire, 236, 237
–– augmentation, 235
–– diminution, 236
––– causes, 237
–– régulation du, 235
– globulaire moyen (VGM), 141
Vomissements, 47, 191
– médicaments, 95

W

Warfarine
– hémostase, 175
– indications, 175
– maladie thrombo-embolique, 170
Waterhouse-Friderichsen, syndrome de, 12
Wegener, granulomatose de, 387
Wernicke, encéphalopathie de, 426

Whipple, maladie de, 69
Willebrand, maladie de von, 163, 167
Willis, cercle de, 531
Wilson, maladie de, 124

X
X cardiaque, syndrome, 314

Y
Yersinia, 209

Z
Zona, 15
Zopiclone, 562

472136 – (I) – (3) – CMM100

Elsevier Masson S.A.S - 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex
Dépôt Légal : juin 2012

Composition : SPI

Imprimé en Italie par Printer Trento

This page intentionally left blank

Urgences médicales

SUR LA BASE DES SYMPTÔMES

Douleur thoracique aiguë 287–288, 318
Difficultés respiratoires aiguës 413, 356
Coma 523–525
Délire (état confusionnel toxique) 561
Fièvre au retour d'un voyage 16–18
Céphalées 507–508
Choc 408

SELON LES SYSTÈMES

Maladies infectieuses et médecine tropicale

Septicémie 11–12
Fièvre au retour d'un voyage 16–18
Paludisme 18–20

Gastro-entérologie et nutrition

Perforation de l'œsophage 56
Hémorragie gastro-intestinale haute aiguë 64, 62–65
Hémorragie gastro-intestinale basse 65–66
Ischémie intestinale 70
Colite sévère aiguë 75
Abdomen aigu 84–87

Maladies hépatiques, biliaires et pancréatiques

Insuffisance hépatique fulminante 113
Rupture de varices œsophagiennes 117–118
Cholécystite aiguë 130
Cholangite aiguë 131
Pancréatite aiguë 132

Maladies du sang et cancers hématologiques

Fièvre chez le patient neutropénique 147
Crise de drépanocytose 151–152
Excès de warfarine 175–176

Maladies malignes

Syndrome de la veine cave supérieure 182
Syndrome de lyse tumorale 182
Compression de la moelle épinière 549–550
Hypercalcémie grave 460

Rhumatologie

Arthrite septique 211–212
Monoarthrite aiguë 195
Artérite à cellules géantes 218–219

Eau et électrolytes

Hyponatrémie 238–340
Hypernatrémie 241
Hypokaliémie 241–242
Hyperkaliémie 242–244
Hypomagnésémie 244
Hypermagnésémie 244–245
Troubles de l'équilibre acidobasique 245

Atteinte rénale

Colique néphrétique 269–270
Insuffisance ou lésion rénale aiguë 275

Maladies cardiovasculaires

Douleur thoracique aiguë 287
Arythmies cardiaques 296
Arrêt cardiaque 305–306
Insuffisance cardiaque aiguë 318, 306–307
Syndrome coronarien aigu 318
Infarctus du myocarde avec ST élevé 320, 318–321
Embolie pulmonaire 332
Tamponnade péricardique 337
Hypertension artérielle sévère 341
Rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale 341–342
Dissection aortique 342
Thrombose veineuse profonde 342–343

Maladies respiratoires

Difficultés respiratoires aiguës 413, 356
Hémoptysie massive 357
Corps étranger inhalé 362–363
Exacerbation aiguë de la maladie obstructive chronique des voies aériennes 366–367
Asthme aigu sévère 375
Pneumonie 375–381
Pneumothorax 395

Soins intensifs

Choc 408
Anaphylaxie 406
Sepsis 407
Insuffisance respiratoire 410–412

Intoxication, abus de drogue et d'alcool

Intoxication médicamenteuse 421, 417–420
Syndrome de Wernicke-Korsakoff 426–427
Sevrage alcoolique 427
Delirium tremens 427

Endocrinologie

Coma myxœdémateux 440
Crise thyroïdienne 442
Crise addisonienne 451
Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH 457–458
Hypercalcémie grave 460
Hypocalcémie grave 460
Hypophosphatémie 462
Hypothermie 466
Hyperthermie 467

Diabète et autres troubles métaboliques

Hypoglycémie 477
Acidocétose diabétique 478–479
État hyperglycémique hyperosmolaire 480

Organes des sens

Épistaxis 500
Stridor 500
Yeux rouges 501–503
Perte soudaine de la vision 502–505

Neurologie

Céphalées 507–508, 547–549
Coma 523–525
Ischémie transitoire 527
AVC 529–530, 526–528
Hémorragie intracrânienne 531–532
État de mal épileptique 535, 534–536
Méningite 542
Encéphalite 543
Artérite à cellules géantes (artérite temporale) 549
Compression de la moelle épinière 549–550
Syndrome de Guillain-Barré 556–557
Délire (état confusionnel toxique) 561

Dermatologie

Fasciite nécrosante 568
Gangrène gazeuse 568
Angio-œdème 572
Maladies bulleuses 575

Valeurs normales

HÉMATOLOGIE	
Hémoglobine	
Homme	13,5–17,5 g/dl
Femme	11,5–16 g/dl
Teneur globulaire moyenne en hémoglobine (TGMH)	27–32 pg
Concentration globulaire moyenne de l'hémoglobine (CGMH)	32–36 g/dl
Volume globulaire moyen (VGM)	80–96 fL
Hématocrite	
Homme	0,40–0,54 l/l
Femme	0,37–0,47 l/l
Numération des globules blancs	$4–11 \times 10^9$/l
Granulocytes basophiles	$< 0,01–0,1 \times 10^9$/l
Granulocytes éosinophiles	$0,04–0,4 \times 10^9$/l
Lymphocytes	$1,5–4,0 \times 10^9$/l
Monocytes	$0,2–0,8 \times 10^9$/l
Granulocytes neutrophiles	$2,0–7,5 \times 10^9$/l
Numération plaquettaire	$150–400 \times 10^9$/l
B_{12} sérique	160–925 ng/l (150–675 pmol/l)
Folate sérique	2,9–18 µg/l (3,6–63 nmol/l)
Folate des globules rouges	149–640 µg/l
Masse des globules rouges	
Homme	25–35 ml/kg
Femme	20–30 ml/kg
Numération des réticulocytes	0,5–2,5 % des globules rouges ($50–100 \times 10^9$/l)
Vitesse de sédimentation (VS)	< 20 mm en 1 heure
COAGULATION	
Temps de saignement (méthode Ivy)	3–10 min
Temps de céphaline activée (TCA)	30–50 s
Temps de prothrombine	12–16 s
Rapport international normalisé (RIN)	1,0–1,3
D-dimères	< 500 ng/ml
LIPIDES ET LIPOPROTÉINES	
Cholestérol	3,5–6,5 mmol/l (idéal < 5,2 mmol/l)
Cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL)	
Homme	0,8–1,8 mmol/l
Femme	1,0–2,3 mmol/l
Cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL)	<4,0 mmol/l
Triglycérides	
Homme	0,70–2,1 mmol/l
Femme	0,50–1,70 mmol/l

BIOCHIMIE (SÉRUM/PLASMA)	
Alanine aminotransférase (ALT)	5–40 U/l
Albumine	35–50 g/l
Phosphatase alcaline	39–117 U/l
Amylase	25–125 U/l
Aspartate aminotransférase (AST)	12–40 U/l
Bicarbonate	22–30 mmol/l
Bilirubine	< 17 µmol/l (0,3–1,5 mg/dl)
Calcium	2,20–2,67 mmol/l (8,5–10,5 mg/dl)
Chlorure	98–106 mmol/l
Protéine C réactive	< 10 mg/l
Créatinine	79–118 µmol/l (0,6–1,5 mg/dl)
Créatine kinase (CPK)	
Homme	24–195 U/l
Femme	24–170 U/l
Fraction CK-MB	< 25 U/l (< 60 % de l'activité totale)
Ferritine	
Homme	20–260 µg/l
Femme	6–110 µg/l
Postménopause	12–230 µg/l
α-fœtoprotéine	< 10 kU/l
Glycémie (à jeun)	4,5–5,6 mmol/l (70–110 mg/dl)
γ-glutamyl transpeptidase (γ-GT)	
Homme	11–58 U/l
Femme	7–32 U/l
Hémoglobine glycosylée (glyquée) (HbA_{1c})	3,7–5,1 %
Fer	13–32 µmol/l (50–150 µg/dl)
Capacité totale de liaison du fer (CTLF ou TIBC)	42–80 µmol/l (250–410 µg/dl)
Magnésium	0,7–1,1 mmol/l
Osmolalité	275–295 mOsm/kg
Phosphate	0,8–1,5 mmol/l
Potassium	3,5–5,0 mmol/l
Antigène prostatique spécifique (PSA)	≤ 4,0 µg/l
Protéines (totales)	62–77 g/l
Sodium	135–146 mmol/l
Urate	0,18–0,42 mmol/l (3,0–7,0 mg/dl)
Urée	2,5–6,7 mmol/l (8–25 mg/dl)
GAZ DU SANG (ARTÉRIEL)	
P_aCO_2	4,8–6,1 kPa (36–46 mmHg)
P_aO_2	10,6–13,3 kPa (80–100 mmHg)
$[H^+]$	35–45 nmol/l
pH	7,35–7,45
Bicarbonate	22–26 mmol/l